

**Zeitschrift:** Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire  
ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

**Band:** 111 (1969)

**Heft:** 10

**Artikel:** Beobachtungen am Plasmozytom des Hundes

**Autor:** Kammermann, B. / Pflugshaupt, R. / Stünzi, H.

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-592339>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

**Download PDF:** 17.11.2024

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

Aus der Veterinär-Medizinischen Klinik der Universität Zürich  
(Direktor: Prof. Dr. W. Leemann),  
dem Zentrallaboratorium des Blutspendedienstes des SRK in Bern  
(Direktor: Prof. Dr. A. Hässig)  
und dem Veterinär-Pathologischen Institut der Universität Zürich  
(Direktor: Prof. Dr. H. Stünzi)

## Beobachtungen am Plasmozytom des Hundes

Von B. Kammermann, R. Pflugshaupt und H. Stünzi

### 1. Einleitung

Dem Plasmozytom liegt eine blastomatöse Entartung von Plasmazellen zugrunde. Es tritt in Form solitärer oder multipler Tumoren oder als Systemerkrankung auf, mit oder ohne Ausschwemmung pathologischer Zellen ins periphere Blut. Die normale Herkunft der Plasmazellen ist zur Stunde noch umstritten. Rohr [50] leitet sie von den kleinen lymphoiden Retikulumzellen ab. Somit wäre die letztgenannte Form als Plasmazellen-Retikulose aufzufassen.

Die häufigste Form ist das von Kahler so benannte multiple Myelom, das – wie der Name besagt – seinen Ausgang von vielen Stellen des Knochenmarks zugleich nimmt. Da es häufig Zerstörungen am Knochen selber bewirkt, hat man ihm auch die Bezeichnung ossales Plasmozytom gegeben.

Viel seltener beginnt die Plasmazellenwucherung außerhalb des Knochenmarks als solitärer Tumor, z. B. eines Lymphknotens [61]. Diese Form kennt man unter der Bezeichnung «extramedulläres», in speziellen Fällen «lymphatisches Plasmozytom».

Plasmozytome werden bei Mensch und Tier selten beobachtet. Die erste Beschreibung eines Falles beim Hund geht auf das Jahr 1946 (Bloom [2]) zurück. Seither sind – neben ein par wenigen beim Großtier – gegen 20 Veröffentlichungen [2, 8, 11, 17, 20, 22, 27, 29, 34, 38, 40, 44, 53, 55, 58, 63] über je einen Fall beim Hund und eine Arbeit über einen Fall bei der Katze [18] erschienen. Es spricht für das wachsende Interesse des Klinikers an hämatologischen Problemen, daß der Großteil der publizierten Krankengeschichten aus der Feder von Klinikern stammt und die Diagnose in den letzten Jahren meistens am lebenden Tier gestellt wurde.

Wenn wir uns entschlossen haben, einen weiteren Beitrag zur Klinik des Plasmozytoms zu leisten, dann deshalb, weil wir innerhalb von 5 Jahren

(1963–1967) 6mal Gelegenheit hatten, diese Krankheit zu beobachten und damit zeigen können, daß das Myelom nicht zu den absoluten und deshalb den praktizierenden Tierarzt nicht interessierenden Raritäten gehört.

Leider sind nicht alle 6 Fälle vom klinischen Standpunkt aus voll ausgeschöpft worden. Der Grund dafür liegt darin, daß bei solitären Tumoren die Krankheit nicht erkannt, die Röntgenaufnahme eines Knochentumors nicht richtig interpretiert wurde oder daß der Besitzer uns den Patienten nicht zu umfangreichen Untersuchungen überließ. Deshalb fehlen an verschiedenen Stellen interessierende Laborbefunde. Dennoch rechtfertigt sich unseres Erachtens die Erwähnung aller 6 Fälle: das Plasmozytom hat ein sehr buntes Krankheitsbild. Je mehr wir darüber wissen, desto eher werden wir im gegebenen Fall an das Vorliegen dieser Krankheit denken.

## 2. Klinische Fälle

Die Befunde der Serumeiweißuntersuchungen sind in einem speziellen Teil (Kapitel 3) zusammengefaßt.

Fall I. Sealyham, weiblich, 9½ J., O. Sch. 30. 10. 64. Aleukämisch verlaufendes reifzelliges ossales Plasmozytom mit weitgehender Zerstörung des Skeletts und herdförmiger Metastasierung in Milz und Lymphknoten.

*Anamnese:* Plötzlicher Krankheitsbeginn mit Schmerzen in der Nachhand, die auf Prednisolon hin verschwinden. Ungefähr einen Monat später entwickelt sich nach Sprung von einem Stuhl eine Nachhandparalyse. Auf der Röntgenaufnahme soll ein Diskusprolaps festgestellt worden sein. Da das Tier sich nicht erholt, erhält es während 2 Monaten 1–2mal wöchentlich Prednisoloninjektionen und wird in den letzten Lebenswochen mehrere Male von einem Chiropraktor gestreckt.(!).

3 Wochen vor dem Tod tritt starker Durst, Harninkontinenz und terminal hohes Fieber auf. Der Harn ist blutig.

*Status praesens:* Die Hündin wird in fast komatösem Zustand und mit erheblicher Dyspnoe eingeliefert. Da schon bei der Adspektion des gelähmten Tieres eine Oberschenkelfraktur festgestellt wird und sich der erschwerten Atmung wegen der Verdacht auf eine Knochengeschwulst mit eventuellen Lungenmetastasen erhebt, nehmen wir als erstes eine Röntgenuntersuchung vor. Es kann ein multiples, fast über sämtliche Knochen ausgedehntes ossales Plasmozytom diagnostiziert werden.

Da die Besitzerin bei der von ihr gewünschten Tötung zugegen sein, das heißt den Hund in den Armen halten will und uns nur zögernd eine Blutentnahme gestattet, können wir leider nur wenig Material zu Untersuchungszwecken erhalten.

### *Untersuchungsergebnisse:*

*Röntgenbefund:* (Abb. 1 und 2.) Das ganze Skelett ist von schrotschußähnlichen osteolytischen Herden durchsetzt. Am schwersten sind das Becken, die Wirbelsäule, die beiden Femora und die proximalen Teile beider Tibiae betroffen. Es bestehen beidseits Spontanfrakturen. Die Kortikalis ist zum großen Teil aufgelöst, so daß die Knochen nur noch aus einem Maschenwerk zu bestehen scheinen. Sämtliche Wirbel sind «durchlöchert», die beiden Atlasflügel völlig zerstört. Die Dorn- und auch die Querfortsätze scheinen teilweise intakt. Der 1. und 3. Lenden- sowie der 7. Brustwirbel sind zusam-



Abb. 1 Fall I. Sealyham, weiblich, 9½ J. Beckenknochen und Femora von osteolytischen Herden durchsetzt. Beidseits Spontanfraktur.



Abb. 2 Fall I. Sealyham, weiblich, 9½ J. Osteolytische Herde in den Wirbelkörpern, den Gelenks- und Dornfortsätzen, 1. und 3. Lendenwirbel zusammengesintert.

mengesintert. Ein Diskusprolaps kann nirgends mit Sicherheit nachgewiesen werden. Fast alle Rippen sind betroffen, mehrere weisen Frakturen und Kallusbildung auf. Beide Skapulae und der proximale Teil beider Humeri sind durchsiebt, hingegen scheinen Ulna und Radius sowie alle Karpal- und Tarsalknochen unversehrt. Am Kopfskelett finden sich osteolytische Herde

nur am distalen Teil, vornehmlich dem Hinterhaupt und dem kaudalen Teil des Jochbogens.

Die Resultate der *morphologischen Blut- und Knochenmark-* sowie der *papierelektrophoretischen Eiweißuntersuchungen* finden sich auf Tabellen 1 und 3.

Der *Rest-N* beträgt 47 mg%. Im *Harn* (spezif. Gew. 1022, pH 5) finden sich mäßig Eiweiß, Bilirubin und Hämoglobin, im Sediment viele Leukozyten, massenhaft Erythrozyten und vereinzelt Platten- und Rundepithelien. Bence-Jones Eiweiß kann nicht nachgewiesen werden.

*Knochenmark:* Die intra-vitam Entnahme wird vom Besitzer verweigert. Das Untersuchungsmaterial stammt von einem Erweichungsherd an einer Rippe und wurde post mortem entnommen. Die Aufstellung eines Myelogramms erübrigt sich, weil das Punktat fast ausschließlich aus Plasmazellen, und zwar fast durchwegs ausgereiften, besteht. Der Kern liegt exzentrisch, ist sehr dicht und weist eine deutliche Felderung (Radspeichenstruktur) auf. Selten finden sich doppelkernige Zellen, ebenso sind Mitosen spärlich. Vereinzelt erkennt man flammende Plasma- und lymphoide Retikulumzellen.

*Sektion:* Bei der Sektion der gut genährten Hündin wird eine frische Fraktur der beiden Femora mit massiver Blutung in die Oberschenkelmuskulatur festgestellt. Das Knochenmark erscheint weich, dunkelrot, etwas lackfarben. Das Periost ist mäßig, aber deutlich verbreitert. Im histologischen Schnitt der Knochen beherrschen die Plasmazellen das Bild; das Mark der Oberschenkel besteht fast nur aus dichtgepackten Plasmazellen. Die Zellen zeigen wenig Polymorphie, Mitosen sind spärlich, Riesenzellen fehlen. Im etwas verbreiterten Periost liegen lockere Häufchen von Plasma- und einige Riesenzellen.

Bei der Untersuchung der inneren Organe werden keine nennenswerten pathologisch-anatomische Veränderungen beobachtet. Es besteht eine mäßige chronisch- inter-

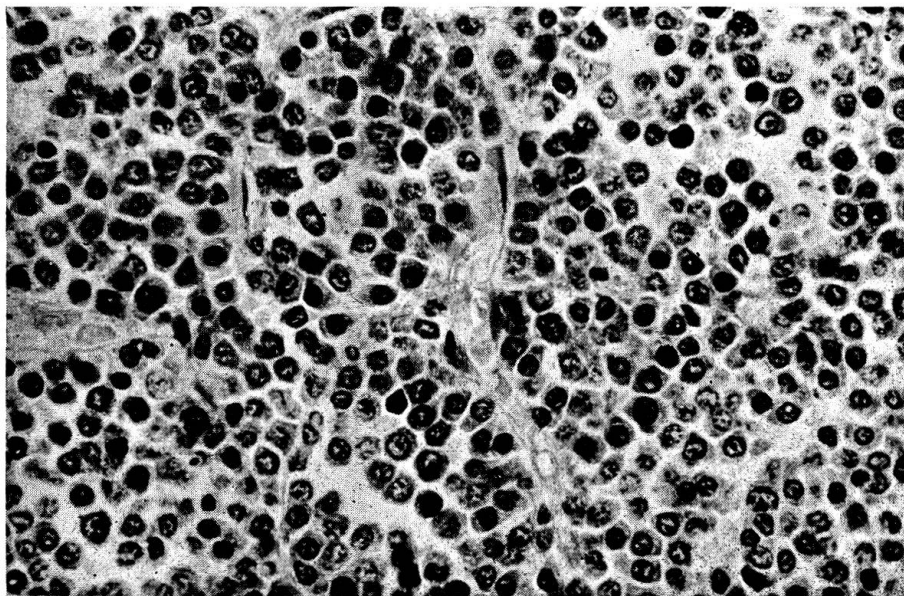


Abb. 3 Fall I. Sealyham, weiblich, 9½ J. Beckenlymphknoten. Sehr dichte Lagerung der verschieden stark ausgereiften Plasmazellen.

stitielle Nephritis. Im Interstitium liegen kleine chronische Entzündungsherdchen sowie vereinzelte kleine Häufchen von Plasmazellen. Die Blase weist eine mittelgradige unspezifische (chronische) Entzündung auf. In der Nebennierenrinde besteht eine Verkürzung der Zona fasciculata, eine gewisse Auflockerung des Balkengefüges der Fasciculata-Zellen sowie eine gewisse Schrumpfung der Zellen (Lipidverlust); hingegen fehlen jegliche Plasmazell-Ansammlungen. In den Beckenlymphknoten (Abb. 3) sowie in der Milz sind viele Plasmazellen vorzufinden, die aber keine makroskopisch wahrnehmbaren Tumorknoten bilden. In einigen Gefäßen liegen Häufchen von Plasmazellen. Das R.M. wurde nicht untersucht.

*Besprechung der Ergebnisse:* Es liegt eine mäßige normochrome Anämie vor. Die leicht erhöhte Leukozytenzahl und beträchtliche Linksverschiebung des weißen Blutbildes dürfte eventuell auf die Zystitis zurückzuführen sein. Der Rest-N ist mit 47 mg% leicht erhöht, das Gesamt-Eiweiß im Serum normal. Im Papier-Elektropherogramm findet sich eine Erhöhung der  $\beta$ -Fraktion (vermutlich ebenfalls in Zusammenhang mit der Blasenentzündung), aber kein M-Gradient. Zytologisch liegt ein reifzelliges Plasmazytom mit umfangreicher Skelettzerstörung vor. Die Veränderungen der Nebennierenrinde sind wohl als Folge der langdauernden Cortisonverabreichung zu betrachten.

Fall II: Spaniel, weiblich, 2½ J., V.H. 9.2.67

*Multiples Myelom mit Riesenzellbildung, Metastasierung in die inneren Organe und die Haut. Blutungstendenz.*

*Anamnese:* Vor 10 Monaten Import aus England. Vor 6 Monaten Geburt ohne Komplikationen. Die Hündin bleibt nach dem Absäugen mager, doch ist das Allgemeinbefinden gut. Krankheitsbeginn vor 14 Tagen mit Darmblutungen, die auf Behandlung mit Antibiotika hin sistieren. Trotzdem völlige Inappetenz und rapide Abmagerung.

*Status praesens:* Mageres, apathisches Tier. Temperatur 38,6 °C. Schleimhäute blaß. Die Submaxillarymphknoten sind beidseits stark vergrößert. Die rechte Tonsille wird durch einen retrotonsillären Tumor gegen den Kehldeckel gedrückt. Die übrigen Hautlymphknoten sind nicht, die Milz ist knapp tastbar. In der Haut, vorwiegend im Inguinalbereich und an den Schenkelinnenflächen, finden sich zahlreiche, ca. erbsengroße, harte und unschmerzhaft Tumoren, die an ihrer Oberfläche eine spärliche Behaarung aufweisen. Ulzerationen, Rötungen oder sonstige sichtbare Veränderungen der Epidermis fehlen.

Da wir eine RetikULOse oder Leukose vermuten, werden ein Blutstatus gemacht, das Knochenmark punktiert und die Probeexzision eines Hauttumors vorgenommen.

Anschließend an die Probeexzision kommt es zu einer Blutung aus der gut verschlossenen Hautwunde, die weder mit Hämostyptika noch mit einer Frischbluttransfusion beherrscht werden kann. Die Hündin muß in extremis getötet werden. Die Blase ist leer.

*Untersuchungsergebnisse:*

Resultate der *morphologischen Blut-* und *Knochenmarkuntersuchung* finden sich auf Tabelle 1, des *Elektropherogramms* auf Tabelle 3, des *Gerinnungsstatus* auf Tabelle 2. Die Befunde der *Immunelektrophorese* sind in Kapitel 3 zusammengefaßt. *Knochenmark* (Sternalmark): Das Punktat ist zellreich. Im ersten Moment der Übersichtsbetrachtung gewinnt man den Eindruck, als liege ein mit Karzinometastasen durchsetztes Mark vor (Abb. 4a). Die Erythro- und Granulopoese sind völlig verdrängt; es finden sich nur noch wenige polychromatische Erythroblasten und stabkernige Granulozyten. Da-

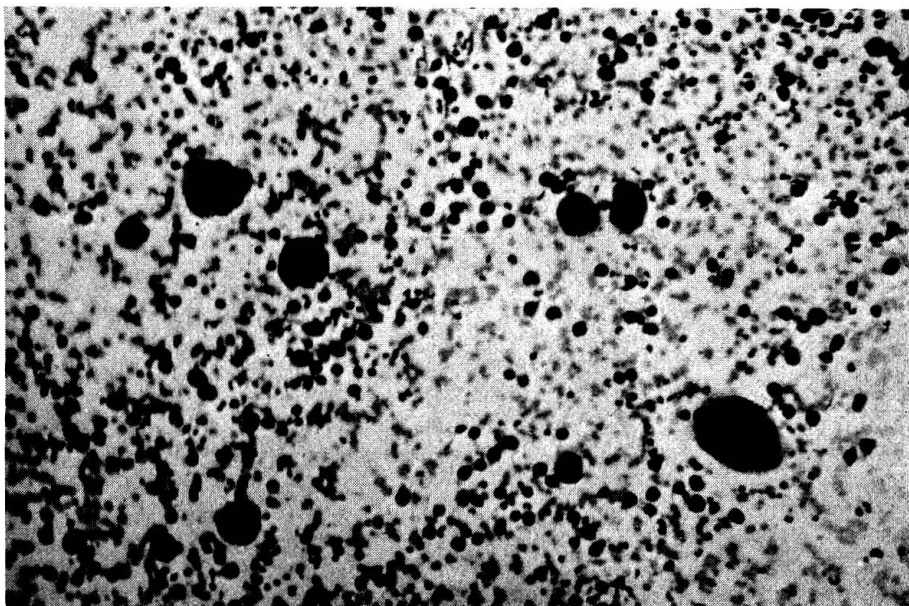


Abb. 4a Fall II. Spaniel, weiblich, 2½ J. Knochenmark. Übersichtsaufnahme. Neben den zahlreichen unreifen Plasmazellen erkennt man Riesenformen mit 4 bis mehr als 10 Kernen (Vergrößerung: 685 ×).

für ist der Ausstrich übersät von Zellen aller Größen, Formen und Farben. Den Hauptanteil haben Zellen von der Größe der Proerythroblasten oder Promyelozyten. Sie sind zumeist einkernig. Der große, fast stets runde, selten eingebuchtete oder abgeflachte Kern liegt exzentrisch, ist eher fein und besitzt 1–5 deutliche blaue Nukleolen. Bei diesen Zellelementen ist der Protoplasmasaum vorwiegend schmal, kornblumenblau getönt oder hellblau oder hat die schaumig wirkende Struktur oder rosa Tinktion der flammenden Plasmazelle. Vakuolisierungstendenz des Zytoplasmas findet sich allerdings nicht, doch liegen im Protoplasma der Tumorzellen häufig große, rotge-

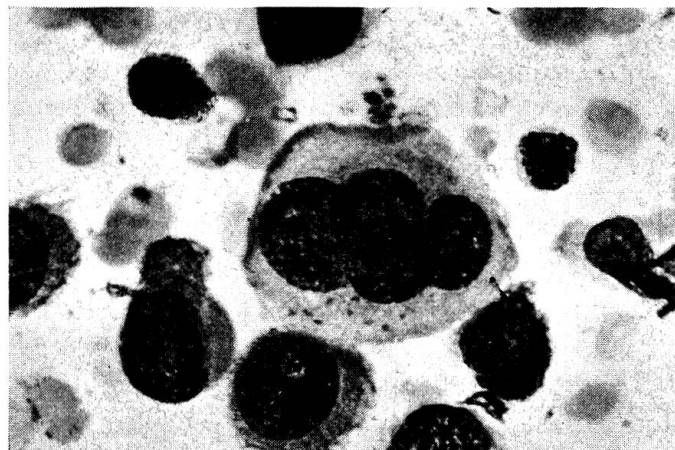


Abb. 4b Fall II. Spaniel, weiblich, 2½ J. Knochenmark. 4kernige Plasmazelle. Die Kern- und Plasmastruktur gleicht der der beiden unreifen Plasmazellen im linken unteren Quadranten (Vergrößerung: 1680 ×).

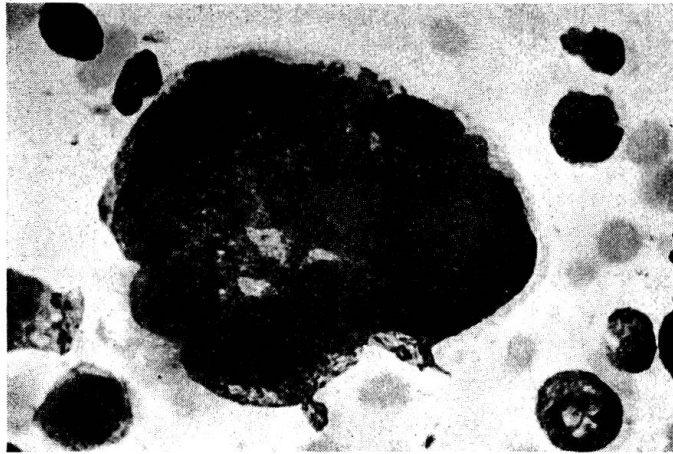


Abb. 4c Fall II. Spaniel, weiblich, 2½ J. Knochenmark. Riesen-Plasmazelle mit mehr als 10 Kernen (Vergrößerung: 1680 ×).

färbte Kugeln (Kernabsprengungen?). 2-, 3- oder 4kernige Plasmazellen, die als polyploide Elemente dann auch entsprechend größer als die einkernigen sind [51], beobachtet man ebenfalls viele. Reife Plasmazellen mit Radspeichenstruktur des Kerns und perinukleärem Aufhellungshof fehlen. Mitosen sind zahlreich.

Am auffälligsten aber ist die große Zahl von Riesenzellen – pro Gesichtsfeld bei 80facher Vergrößerung 1 bis 11 –, die zum Teil einen Durchmesser aufweisen, der den eines Megakaryozyten übertrifft (Abb. 4b–d). Bis zu 17 Kerne können in einer solchen Riesenzelle gezählt werden, und diese Kerne liegen dann wie eine Kette von Kugeln im Protoplasma. Kerne und Plasma haben eine feine Struktur. Zwischen den kleinen Zellen und den Riesenformen bestehen in Kern- und Plasmastruktur fließende Übergänge, so daß trotz der Vielfältigkeit der Morphologie die Annahme berechtigt erscheint, daß es sich um ein und dieselbe Zellart handelt.

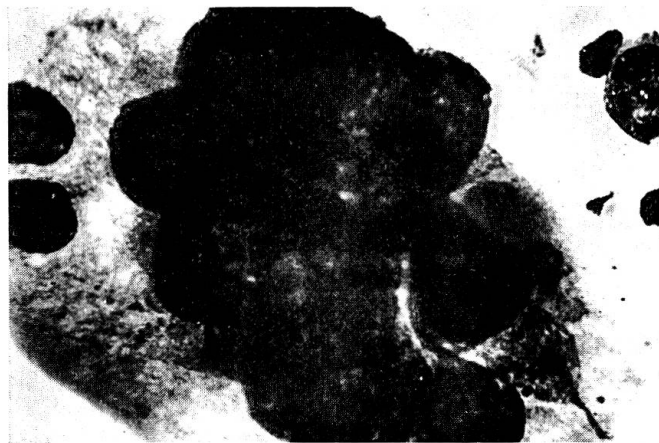


Abb. 4d Fall II. Spaniel, weiblich, 2½ J. Knochenmark. Riesen-Plasmazelle (Vergrößerung: 1680 ×).



*Hauttumor:* Fast ebenso bunt wie das zytologische Bild des Marks ist das des Abstrichs aus einer Hautmetastase. Auch in den Hauttumoren ist die Größenpolymorphie der Zellen beträchtlich, und auch hier finden sich ein- bis vielkernige Zellen. Die runden, ovalen oder eingebuchteten Kerne scheinen hier noch feiner, das Plasma noch verletzlicher, und vor allem treten die Nukleolen teilweise noch deutlicher in Erscheinung, was allerdings durch technische Mängel bedingt sein könnte, nämlich durch das etwas stärkere Quetschen des an sich relativ festen Untersuchungsmaterials (Abb. 5). Versehenlich wurden die Hauttumoren histologisch nicht untersucht.

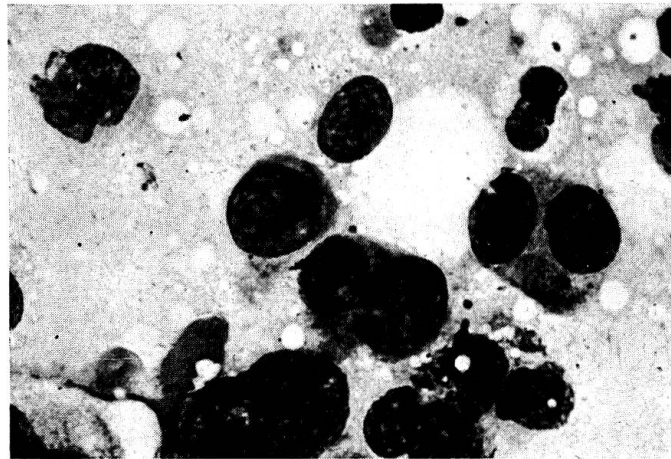


Abb. 5 Fall II. Spaniel, weiblich, 2½ J. Hautmetastase. Abstrich. Plasmazellen unreif, polymorphzellig, z.T. mehrkernig (Vergrößerung: 1680 ×).

*Sektion:* Bei der Sektion der abgemagerten Hündin lassen sich viele ziemlich derbe Knoten in der Kutis feststellen. Die Halslymphknoten erscheinen beidseitig stark vergrößert. In Lunge, Leber und Nieren liegen mehrere grauweiße Knötchen, die regellos über die Organe verteilt sind. Die Milz ist leicht vergrößert.

Im histologischen Präparat fällt eine sehr dichte unregelmäßige Einlagerung von Rundzellen in der Leber auf, Zellen die einen dunklen Plasmaleib und einen chromatinreichen Rundkern aufweisen. Sehr oft treten bizarre, in der Größe außerordentlich stark variierende, mehrkernige Riesenzellen auf. Die Infiltrate liegen oft deutlich herdförmig, wobei das perivaskuläre lockere Bindegewebe besonders prädisponiert zu sein scheint. Stellenweise besteht aber – wie oft bei einer Leukose – eine mehr oder weniger diffuse Durchsetzung der ganzen Leberläppchen (Abb. 6) mit entsprechenden Rundzellen. Amyloidablagerungen fehlen. Die in der Nierenrinde festgestellten Knötchen bestehen ebenfalls aus dichtgelagerten Plasmazellen. Die Herdchen sind nicht demarkiert; sie dehnen sich im intertubulären Gewebe gegen das Mark aus. Entzündliche Prozesse sind nicht vorhanden. In den Harnkanälchen liegen zum Teil eosinophile, zum Teil basophile, kompakte Eiweißzylinder. Die Epithelien der proximalen tubuli contorti färben sich auffallend stark mit Eosin. Die Glomerula sind nicht verändert. In der Lunge lassen sich histologisch kleine dichte Ansammlungen von Plasmazellen nachweisen, und zwar liegen diese besonders im peribronchialen Bindegewebe. Eine organoide Struktur kann wegen der dichten Lagerung nicht mehr erkannt werden. Wie in den übrigen Organen sind auch hier viele Riesenzellen vorhanden. In den Kopflymphknoten liegen die Plasmazellen so dicht, daß sie sich gegenseitig deformieren. Die Organstruktur der Lymphknoten selbst ist durch die Plasmazellwucherung verwischt.

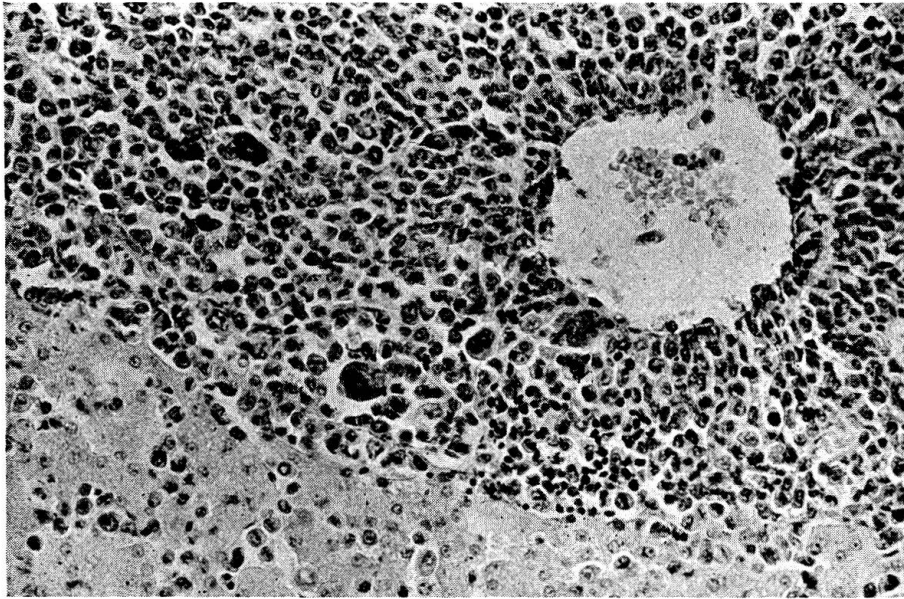


Abb. 6 Fall II. Spaniel, weiblich, 2½ J. Anaplastische Plasmazellenretikulose. Leber. Zahlreiche Riesenzellen, starke Polymorphie der infiltrierenden Zellen, Mitosen.

Auch in den mäßig vergrößerten Tonsillen finden sich große Inseln von Plasmazellen. Auch hier fällt die Amyloidfärbung negativ aus. Im Knochenmark des Brustbeins liegen größere dichte Inseln von wenig ausgereiften Plasmazellen. Die Spongiosabälkchen erscheinen dünn und weisen auf eine bestehende Osteoporose hin. Die Erythropoese ist nur noch in beschränktem Maße vorhanden.

*Besprechung der Ergebnisse:* Im peripheren Blut findet sich eine ausgeprägte normochrome Anämie, die – wie die Retikulozytose von 25% besagt – nicht allein auf Verdrängung der Erythropoese durch die Tumorzellen, sondern auch auf eine chronische Blutung (z. B. kryptogene Darmblutung) zurückzuführen ist. Auch das vermehrte Vorkommen von Normoblasten weist auf extramedulläre Mitbeteiligung an der Erythropoese hin. Die Linksverschiebung im weißen Blutbild ist vermutlich eine Folge der eben durchgemachten schweren Darminfektion oder der Reizung des Knochenmarks durch den Blutverlust.

Im Blutausschlag fallen vermehrt Plasmazellen und vor allem der sogenannte paraproteinämische Film auf, der durch leichte Anfärbung der ausgefällten Paraproteine zustande kommt und den Anschein erweckt, als seien die Zellen auf Milchglas ausgestrichen.

Die Thrombozytenzahl ist erniedrigt (Verdrängung der Megakaryopoese), die Blutkörperchensenkung extrem beschleunigt. Dieser Befund und das hohe Gesamteiweiß bei dem abgemagerten und schon längere Zeit inappetenten Hund lassen an das Vorliegen eines Plasmozytoms denken. Das Ergebnis der Papierelektrophorese (M-Gradient) erhärtet den Verdacht, das Ergebnis der Immunelektrophorese ( $\gamma$ A-Paraproteinose) ist beweisend.

Das zytologische Bild des Knochenmarks ist gekennzeichnet durch das Auftreten von Riesenasplasmazytomzellen enormer Größenpolymorphie und

teilweiser Vielkernigkeit. Der Fall ist ein ungewöhnlicher: *rapider* Verlauf, Vorkommen beim *jungen* Hund, einzigartiges zytologisches Bild, *Hautmetastasen*.

Fall III. Berner Sennenhund, weiblich, 8 J., D.S. 9.2.67.

*Myelom des Knochenmarkes mit Metastasen.*

*Anamnese und Status praesens:* Das Tier wird wegen einer Nachhandparese zur Untersuchung gebracht. Da die Röntgenuntersuchung der Lenden- und der letzten Brustwirbel eine hochgradige Spondylose ergibt und das Tier sich in schlechtem Allgemeinzustand befindet, wird es ohne weitere Begutachtung euthanasiert.

*Sektion:* In den Lungen werden mehrere kirschgroße, weißgelbe Knoten beobachtet, die sich histologisch als dichte Ansammlungen von Plasmazellen erweisen. In der rechten Niere findet sich ein ungefähr walnußgroßer weißlich-gelber, derber Knoten, der im histologischen Schnitt ebenfalls als Haufen von Rundzellen mit kugeligem, chromatinreichem Kern in Erscheinung tritt, das heißt als Plasmozytom angesprochen werden muß. Die Wirbelkörper der Lendenwirbelsäule zeigen Protrusionen der Bandscheiben, das lig. longitudinale ventr. ist verdickt und stellenweise verknöchert. In den Markräumen der Lendenwirbel (den einzigen, die histologisch untersucht wurden) finden sich dichte Ansammlungen von Plasmazellen.

Fall IV: Dogge, weiblich, 1 J., P. J. 14.4.67.

*Solitäres ossales Plasmozytom des Humeruskopfes mit Metastasen in die Nieren.*

*Anamnese:* Die Hündin soll 3 Wochen vor der Spitaleinweisung von einem Auto angefahren worden sein. In der Folge habe sich zunehmende Schulterlahmheit entwickelt.

*Status praesens:* Die Schultermuskulatur rechts ist stark atrophiert, und es zeigt sich im Bereich des rechten Humeruskopfes eine hochgradig druckempfindliche Protruberanz. Auf der Röntgenaufnahme erkennt man eine massive Osteolyse von Kompakta und Spongiosa im Bereich der Humerusepiphyse. Die Aufhellung ist großblasig, so daß Humeruskopf und Trochanter wie vom Knochenschaft abgetrennt erscheinen. Die in der Röntgenaufnahme an Eisnadeln erinnernden Knochen- und Periostwucherungen, wie sie für das Sarkom so typisch sind, fehlen. Wegen der – sich später als falsch erweisenden – Diagnose «Knochensarkom» wird die Hündin ohne vorgängige Blutentnahme abgetan.

*Sektion:* Bei der Sektion der gutgenährten Hündin wird ein Plasmozytom in der kranialen Epiphyse des Humerus festgestellt. In der Niere finden sich kleine weißliche Knoten. *Histologisch* erweist sich der Tumor am Humerus als Plasmozytom, wobei im Knochenmark dichte Rasen von weitgehend uniform aussehenden Plasmazellen zu erkennen sind. Die Spongiosa ist verdünnt, Osteoblasten und Osteoklasten sind nur ganz spärlich vorhanden. Die kleinen Knoten in der Niere bestehen aus dichtgelagerten, weitgehend ausgereiften Plasmazellen, die deutlich auf das Interstitium der Nierenrinde beschränkt sind. Amyloid läßt sich nicht nachweisen.

Fall V: Dogge, weiblich, 5 J., P. G. 21.4.67.

*Aleukämisch verlaufende Plasmazellenretikulose.*

*Anamnese:* Seit 1 Monat besteht Polydipsie und mangelnder Appetit. Dem Besitzer ist aufgefallen, daß die Hündin seit 14 Tagen aus dem Maul blutet, der Stuhl eine auffallend dunkle Farbe aufweist und sehr übel riecht.

*Status praesens:* Apathisches, abgemagertes Tier. Temperatur 37,5 °C. Schleimhäute leicht schmutzig verfärbt. Mäßige Exsikkose.

Bei der Inspektion der Maulhöhle fallen braune, stinkende, leicht wegwischbare Beläge auf den Zähnen auf. Bei leisestem Druck auf das Zahnfleisch blutet es.

Sonst ist nichts Abnormes zu finden, insbesondere sind die Hautlymphknoten unverändert, und auch die Milz kann nicht getastet werden.

Da auf Grund von Blutbefunden und Knochenmarkuntersuchungen eine Plasmazellenretikulose diagnostiziert werden kann, die Hündin keinerlei Nahrung zu sich nehmen will und sichtlich verfällt, und weil trotz Behandlung die Blutungen aus Nase, Maul und dem Darm anhalten, wird das Tier 4 Tage nach der Spitaleinweisung euthanasiert.

*Untersuchungsergebnisse: Blutstatus* siehe Tabelle 1, *eiweißchemische Untersuchungen* Tabelle 3 und *Immunelektrophorese* Kapitel 3.

Die *GOT* beträgt 37,4, die *GPT* 26 I.E., und mit dem *Bromthaleintest* (Methode Richterich [47]; 10 mg Farbstoff pro Kilo KG) messen wir nach 45 Minuten noch 1,54 mg% Bromthalein. Der Serum-Harnstoff beträgt 42,8 mg%, das Serum-Kalzium 14,9 mg%.

Im Harn (spez. Gew. 1012, pH 6) finden sich 2,96 g% Eiweiß, hingegen keine Bence-Jones Eiweißkörper. Im Sediment fallen granulierten Zylinder und wenig Epithelien auf.

*Knochenmark* (Sternalpunktat): Das Mark ist zellreich. Erythro-, Myelo- und Megakaryopoese sind erhalten. Auffällig ist die Vermehrung eosinophiler Zellen aller Reifungsstufen. Das ganze Mark ist aber durchsetzt mit Plasmazellen, die zum Teil einzeln, zum Teil in Haufen liegen. Die meisten sind typische Elemente, doch weichen auch viele in Größe und Ausreifungsgrad vom Normalen ab. Die großen Zellen haben ein üppiges, schaumiges, hellgetöntes und vakuolisiertes Plasma, und im Kern finden sich 1–3 kleine Nukleolen. Doppelkernigkeit kommt vor, Mitosen sind selten. Ganz spärlich finden sich auch flammende Plasmazellen. Die Zahl der lymphoiden Retikulumzellen ist erhöht.

*Sektion:* Bei der Sektion der abgemagerten und leicht anämischen Hündin wird eine starke Vergrößerung und eine rotbraune Verfärbung der Leber, eine mäßige Milzschwellung (270 g) und eine mittelgradige chronisch-interstitielle Nephritis diagnostiziert, Im Herzmuskel liegen wenige verkalkte Herdchen, die histologisch als Ausdruck einer metastatischen Verkalkung gedeutet werden müssen (Myokard primär unverändert).

Histologisch lassen sich in der Leber starke periportale Ansammlungen von ziemlich reifen Plasmazellen nachweisen. Diese Zellansammlungen beschränken sich auf das interlobuläre Bindegewebe und die läppchenperipheren Bezirke; in den Läppchenzentren und den Gefäßen hingegen fehlen solche Infiltrate. In Milz und Gekröselymphknoten liegen dichte Ansammlungen von Plasmazellen (Abb. 7), in der Niere hingegen fehlen sie. Kapillarknäuel und Bowmansche Kapseln sind sklerosiert, in den Glomerula und den Tubuli liegen bläulich gefärbte, homogene Eiweißmassen. Auch in den Blutgefäßen fällt die stark basophile Färbung des Blutplasmas auf. Im Kolon fehlen nennenswerte Veränderungen.

*Besprechung der Ergebnisse:* Außer einer mäßigen Anämie und Leukozytose weist das Blutbild keine Besonderheiten auf. Insbesondere sind auch mittels Leukozytenanreicherungsverfahren [23] keine Tumorzellen im strömenden Blut zu finden

Hingegen sind die Bluteiweißverhältnisse schwer gestört, das heißt die Senkungsreaktion hochgradig beschleunigt, das Gesamteiweiß massiv ver-

Tabelle 1 Morphologische Blut- und Knochenmarkbefunde bei 4 Fällen von Plasmozytom des Hundes

Fall	Signalment	Blutstatus					Differentialblutbild							Retikulozyten (%)	Thrombozyten (Tausend)	Knochenmark		
		Hb (%)	Ec (Mill.)	Hb/Ec (γγ)	Hämatokrit (Vol %)	Leukozyten (Tausend)	baso	eo	Myelo	Meta	stab	Seg	Ly				Mono	Plasma
I	Sealyham weiblich, 9 1/2 J.	13	5,6	23	40	14500/3% Normo-blasten	0	0	0	1	60	23	9,5	6	0,5	—	—	Punktat aus Erweichungsherd an Rippe: fast ausschließlich Plasmazellen, und zwar reife.
II	Spaniel, weiblich, 2 1/2 J.	8,9	3,2	25	23,8	6300/3% Normo-blasten	0	0	1	21,5	51,5	11	1	12	82	25	Hochgradige Größenpolymorphie. Riesenzellbildung. Polyploidie.	
V	Dogge, weiblich, 7 J.	11,5	5	23	30	19500/0,5% Normo-blasten	0	4,5	0	3	77	10	5,5	0	173	8,5	Polymorphzelliges Bild mit reifen, aber auch jungen und doppelkernigen Plasmazellen.	
VI	Boxer, weiblich, 8 J.	11,5	4,7	24	32,5	8400/1% Normo-blasten	0	0	0	6	79	10,5	4,5	0	—	—	nur «flammende» Plasmazellen.	

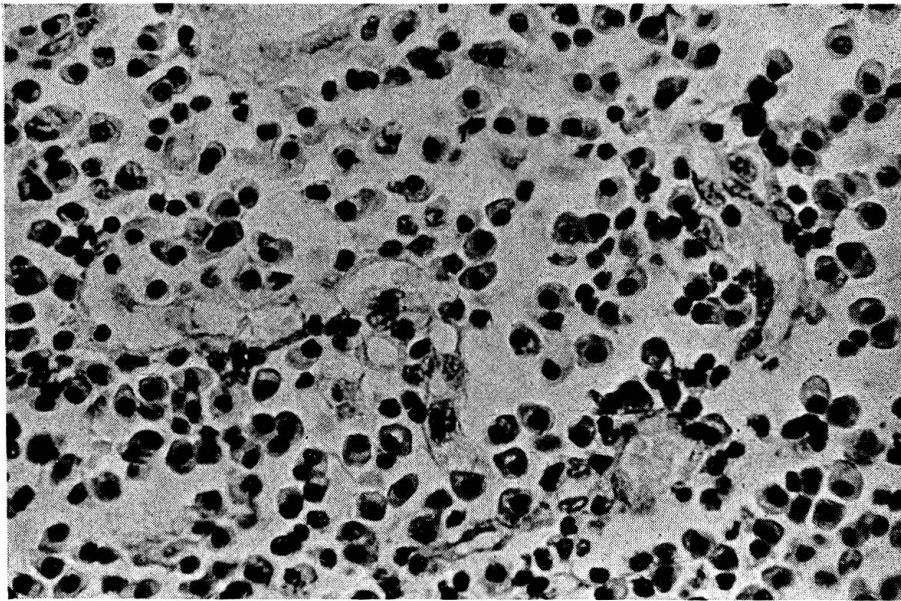


Abb. 7 Fall V. Dogge, weiblich, 5 J. Aleukämisch verlaufende Plasmazellenretikulose. Gekröselymphknoten. Sinus angefüllt mit wenig ausgereiften Plasmazellen.

mehrt, und die Papierelektrophorese weist den M-Gradienten im  $\beta_3$ -Bereich auf. Immunelektrophoretisch imponiert das Plasmozytom als  $\gamma$ A-Paraproteinose.

Auf Grund der leicht erhöhten Transaminase-Aktivitäten und der mäßigen Bromthalein-Retention kann auf eine Mitbeteiligung der Leber geschlossen werden.

Auch die Nieren sind – wie aus dem Harnbefund und dem leicht erhöhten Harnstoff ersichtlich ist – geschädigt. Der Serum-Kalzium-Spiegel ist mit 14,9 mg% stark erhöht. Das Knochenmarkpunktat ist durchsetzt von mehr oder weniger reifen Plasmazellen.

Fall VI: Boxer, weiblich, 8 J., W.H. 1.11.67

Aleukämisch verlaufende *Plasmazellenretikulose* mit *Bulbusblutungen*, *Aszites* und mit *Bence-Jones-Eiweiß* im Urin.

*Anamnese*: Das Tier wird vorgeführt wegen Zunahme des Bauchumfanges und Abmagerung seit 1 Monat. Da das Allgemeinbefinden nicht sonderlich gestört erscheint, vermutet der Besitzer eine verlängerte Trächtigkeit mit mumifizierten Früchten. Es bestehe Polydipsie.

*Status praesens*: Hochgradig abgemagertes, leicht exsikkotisches Tier. Körpertemperatur normal. Das Sensorium ist ungetrüb. Die Hündin ist aufmerksam und frißt gierig das ihr dargereichte Futter.

Die Lidbindehäute erscheinen etwas blaß und stark ikterisch verfärbt. Es besteht ein Aszites. Die Lymphknoten sind nicht vergrößert. Die Atmung ist oberflächlich (Druck auf das Zwerchfell?), der Puls mittelstark (140/Min.). Der Gang ist tastend, was auf eine verminderte Sehfähigkeit schließen läßt. Bei der Augenuntersuchung erkennt man denn auch rechts einen Bluterguß in die vordere Augenkammer. Die Pupille ist – vermutlich durch Verklebung der Iris nach dorsal – verzogen. Im Glaskörper finden sich blutige Schlieren, und auf der Netzhaut beider Augen sind Blutungen zu

sehen. Da ein hepatogener Aszites und ein Lebertumor ursächlich in Frage kommen könnten, werden – um bessere Palpationsmöglichkeiten zu schaffen und eine Röntgenuntersuchung vornehmen zu können – 6 Liter einer wäßrigen Aszitesflüssigkeit abgelaßen.

Der Verdacht auf einen Lebertumor bestätigt sich nicht, doch kommt sogleich die Frage nach dem Vorliegen einer Paraproteinämie auf; denn ein Gesamt-Eiweiß im Serum von 10,1 g% bei dem zum Skelett abgemagerten Tier ist ein ungewöhnlicher Befund. Der Verdacht wird erhärtet durch den Ausfall der Blutkörperchensenkungsreaktion. Die in Richtung Paraproteinämie angestellten Untersuchungen ergeben das Vorliegen einer Plasmazellenretikulose.

Da die Hündin trotz gutem Appetit zusehends an Kraft verliert und weil der Harnstoff ständig ansteigt, wird sie 1 Woche nach Spitalaufnahme getötet.

*Untersuchungsergebnisse:* Blutstatus siehe Tabelle 1, eiweiß-chemische Blutbefunde Tabelle 3, Gerinnungsstatus Tabelle 2. Die immunoelektrophoretischen Befunde und das Resultat der *Ultrazentrifugation* sind in Kapitel 3 zusammengefaßt. Die GOT beträgt 33,5, die GPT 31,5 I. E. und die *Alkal. Phosphatase* 10,2 B.E.

Tabelle 2 Gerinnungstagen von 3 Hunden mit Blutungsneigung bei Plasmozytom

	Normalwerte	Spaniel II	Dogge V	Boxer VI
Thrombozyten (Tsd)	267–432 [54]	82 000	173 000	im Ausstrich o. B.
Prothrombinzeit	7–8''	13,2''	21''	18,6''
Rekalzifizierungszeit	50–100''	70''	90''	60''
Faktor I (Fibrinogen)	580 mg% [12]	310 mg%	66 mg% (Fibrinolyse- test neg.)	40 mg% (Fibrinolyse- test neg.)
Faktor II (Prothrombin)	13–17'' [57]	22''	20''	23,9''
Faktor V	13–23'' [57]	18''	20''	20,6''
Faktor-VII-Komplex	14–21'' [57]	20''	24,5''	72,5''
Faktor X (Stuart-Powder)	11–17'' [57]	21''	29''	24''
Antithrombin		13''	15''	18''
Kalzium	10,4 mg% [56]		14,9 und 15,4 mg%	10 mg%
Gerinnselretraktion		neg.	neg.	neg.

Serum-Bilirubin: gesamtes 26 mg%, direktes 15 mg%. Die Harnstoff-Konzentration steigt von 26,8 mg% am Einlieferungstag auf 95 mg% am Tag der Euthanasie. Serum-Kalzium: 10 mg%. Die *Sia*-Probe [29] ist positiv.

Der Harn (spezif. Gew. 1018, pH 5,5) ist sehr eiweißreich. Die Wärme-Präzipitation auf *Bence-Jones*-Eiweiß ist positiv. Im Sediment finden sich mäßig Leukozyten und Epithelzellen und massenhaft Bakterien. Auch das *Bauchhöhlenpunktat* ist eiweißreich (3,8 g%) und hat ein spezif. Gew. von 1008. Zytologisch finden sich spärlich Blut- aber keine Plasmazellen.

*Knochenmark* (Sternalmark): Das Präparat ist sehr zellreich. Die Erythropoese ist mäßig, die Myelopoese stark verdrängt. Megakaryozyten finden sich in normaler Zahl. Von der roten Reihe sind noch alle Reifungsstufen vorhanden, vorwiegend aber polychromatische und keine oxyphilen Normoblasten; aus der weißen Reihe sind die unreifen Formen fast ganz verschwunden. Die ausgestrichenen Markbröckel bestehen fast ausschließlich aus großen Haufen von Plasmazellen; isoliert liegen die Zellen nur in den sehr dünn ausgestrichenen Partien des Präparates. Alle sind sogenannte flammende Plasmazellen (Abb. 8): ihr Plasma ist nicht kornblumenblau, sondern weist eine rosa Tönung auf. Zellpolymorphie besteht kaum; sowohl Kern wie Zytoplasma erscheinen reif, der Kern dicht und i. d. R. mit Radspeichenstruktur. Doppelkernigkeit, Vakuolisierung des Plasmas oder Russelkörperchen finden sich nicht. Die im Präparat mitausgestrichenen Erythrozyten sind zu Haufen agglomeriert.

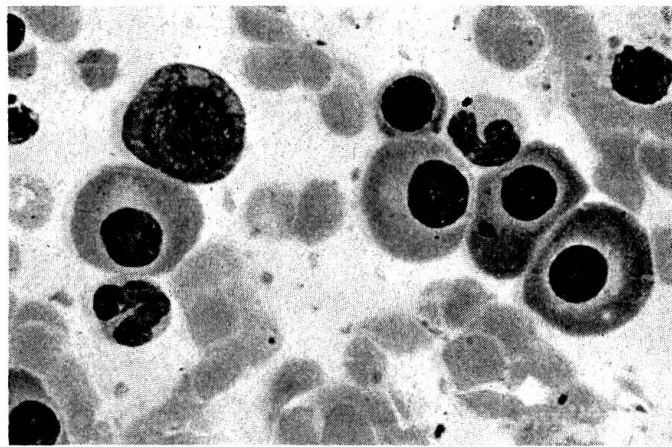


Abb. 8 Fall VI. Boxer, weiblich, 8 J. Knochenmark. Flammende Plasmazellen. (Der Kern ist kompakt und erscheint reif; das Plasma ist üppig, «schaumig» und im gefärbten Präparat rosa getönt. Der perinukleäre Hof ist bei den flammenden Plasmazellen besonders deutlich sichtbar.) (Vergrößerung: 1680 ×).

*Sektion:* Bei der Sektion der stark abgemagerten Hündin werden in der Bauchhöhle etwa 2,5 Liter einer bernsteinfarbenen Flüssigkeit gefunden. Die Herzmuskulatur erscheint rötlich gefleckt, die Lunge etwas oedematös. Leber und Milz sind leichtgradig geschwollen, die Milzpulpa deutlich grobkörnig. In beiden Nieren sieht man einige narbige Einziehungen. *Histologisch* zeigen Leber, Milz und Lymphknoten (Buglymphknoten), in geringem Maße auch die Nieren, plasmazelluläre Infiltrate. Diese Plasmazellen liegen in dichten, fast homogenen Rasen. Das Knochenmark scheint fast nur aus Plasmazellen zu bestehen, die pflasterähnlich nebeneinander liegen. In der Milz besteht eine ganz leichte Amyloidose der kleinen Arterien. Die Dunkelverfärbung des Blutplasmas in den Gefäßen ist auffällig. Im Duodenum liegt eine ältere Ulzeration vor, die zu einer überbordenden Hyperplasie der Darmepithelien geführt hat; in der darunterliegenden Submukosa finden sich dichte Ansammlungen von Plasmazellen.

*Augen:* In beiden Augen besteht eine herdförmige Ansammlung von weitgehend ausgereiften, uniform aussehenden Plasmazellen in der Lamina vasculosa der Choroida, und zwar besonders im Bereich des Skleralfalzes.



Die Plasmazellen liegen in kleinen Grüppchen reaktionslos im Gewebe und werden von den Pigmentzellen beinahe überdeckt. Mitosen fehlen, Zeichen von Anaplasie lassen sich nicht beobachten. Im übrigen besteht eine Hyperämie, wobei die Gefäßwände aber keine anatomischen Abnormitäten aufweisen. Die Retina erscheint, soweit sie noch in situ liegt, normal. In der vorderen Augenkammer des einen Auges findet sich Blut.

*Besprechung der Ergebnisse:* Die Erklärungsversuche für die Pathogenese des Aszites müssen spekulativ bleiben. Eine Herzinsuffizienz als Ursache kann man ausschließen. Daß die Leber stark angegriffen sein muß, dafür sprechen die erheblich erhöhten Transaminase-Aktivitäten, der erhöhte Wert der alkalischen Phosphatase, das erhöhte Serum-Bilirubin und auch die Verminderung der in der Leber gebildeten Gerinnungsfaktoren und des Fibrinogens. Doch ob die Veränderungen so stark und dergestalt sind, daß sie eine Bauchwassersucht verursachen, bleibt eine Frage. Am naheliegendsten ist, die hochgradige Verminderung der Albumine für die Abnahme des onkotischen Druckes in den Gefäßen und damit für den Erguß in die Bauchhöhle verantwortlich zu machen. Das etwas exsikkotische Tier wies ja einen Albuminanteil von 12% am Gesamteiweiß von 10,1 g% auf. Das würde bei einem normalen Gesamt-Blutvolumen noch weniger bedeuten. Die Albumine sind damit (wenn als Norm ein Gesamteiweiß von 6 g% und ein Albuminanteil von etwa 50% angenommen wird) um mehr als die Hälfte abgesunken. Der verminderte Albuminspiegel ist demnach auch verantwortlich für die – trotz hohem Gesamteiweiß – bestehende Exsikkose.

Interessant ist der Befund an den Augen, der eigentlich den Verhältnissen bei der *Makroglobulinämie Waldenström* des Menschen entspricht. Dort nämlich gehören hämorrhagische Diathesen zum typischen klinischen Bild, und bei *dieser* Krankheit sieht man Erblindungen zufolge Blutungen auf der Retina und Ausschwitzung hochmolekularer Eiweißkörper [69].

Die Abmagerung dürfte auf den großen Eiweißverlust im Harn und die geschwürige *Duodenitis* zurückzuführen sein, wobei der hohe Gehalt an Plasmazellen im Ulcusgrund auffällt.

### 3. Serumeiweißuntersuchungen und Eiweißuntersuchungen im Urin

a) Gesamteiweiß im Serum, Blutkörperchensenkungsreaktion und Papierelktropherogramme (Siehe Tabelle 3)

b) Acetatfolienelektrophorese

Mit dieser Methode wurde der Harn von Dogge V und Boxer VI untersucht.

*Methode:* Es wurde mit der im Zentrallaboratorium des Blutspendedienstes des Schweizerischen Roten Kreuzes üblichen Routinemethode gearbeitet. Gerät: Gelman Instruments (in der Schweiz vertreten durch CAMAG AG., Muttenz). Acetatfolien: Segrapphor III, Puffer: Veronal 9,2 g, Veronalnatrium 51,5 g, ad 500 ml aqua dest., pH 8,6, Ionenstärke 0,05, Laufzeit 1¼ Std., Spannung: 200 V. Färbung: Ponceau S 5 g, Trichloressigsäure 50 g, ad 1000 ml aqua dest., Entfärbung: 4500 ml Methanol, 500 ml Eisessig.

*Befunde bei Dogge V:* Urin 5mal konzentriert. Es ließen sich alle im Serum gefun-

Tabelle 3 Gesamt-Eiweiß im Serum, Blutkörperchen-Senkungsreaktion und papierelektrophoretische Serum-Eiweiß-Befunde bei 4 Fällen von Plasmozytom des Hundes.

Fall	Signalement	T. E. (g%)	Senkung (mm) (Westergren) nach 1 und 2 Stunden	Papierelektrophorese							Bemerkungen	
				Albu- mine (%)	Globuline (%)							$\gamma$
				$\alpha_0$	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta_1$	$\beta_2$	$\beta_3$			
I	Sealyham, w., 9 1/2 J.	5,6	—	24,6	5,2	17,2	27,6			20	kein M-Gradient	
II	Spaniel, w., 2 1/2 J.	9,8	150/152	18,2	0,3	4,5	66,4			6,4	M-Gradient in der $\beta_1$ -Globulin-Fraktion	
V	Dogge, w., 7 J.	14	130/135	5,8	4,3	4,3	5,8	56		18,7	M-Gradient im $\beta$ -Bereich	
VI	Boxer, w., 8 J.	10,1 (Siaprobe + [29])	64/117	12,3	30,9						56,8	M-Gradient im $\gamma$ -Bereich
					(keine voneinander) abtrennbaren Zacken							

denen Fraktionen darstellen, wobei jedoch das Paraprotein in verhältnismäßig geringer Menge auftritt.

*Befunde bei Boxer VI:* Es ließ sich eine deutliche Proteinfraction im Gammaglobulinbereich darstellen, die wir auf eine Bence-Jones-Paraproteinurie zurückführen. Leider ließ sich die dazugehörige Präzipitationslinie in der Immunelektrophorese des Urins nicht darstellen.

### c) Untersuchungen mit der analytischen Ultrazentrifuge<sup>1</sup>

Gesunder Hund: normales Serumbild mit einer kleinen Menge Makroglobulin (wie beim Menschen)

Fall VI: typisches Bild mit drei massiven Makroglobulinkomponenten (Abb. 9)

### d) Immunelektrophorese (Untersuchungen am Serum von Fall II, V, VI)

*Methode:* Die Immunelektrophoresen wurden mit einer modifizierten Mikromethode nach Scheidegger auf Objektträgern in Agargel durchgeführt. Gerät: Agafor, Firma Egaton AG., Bern. Als Antiserum diente polyvalentes Anti-Hunde-Immuneserum vom Kaninchen<sup>2</sup>.

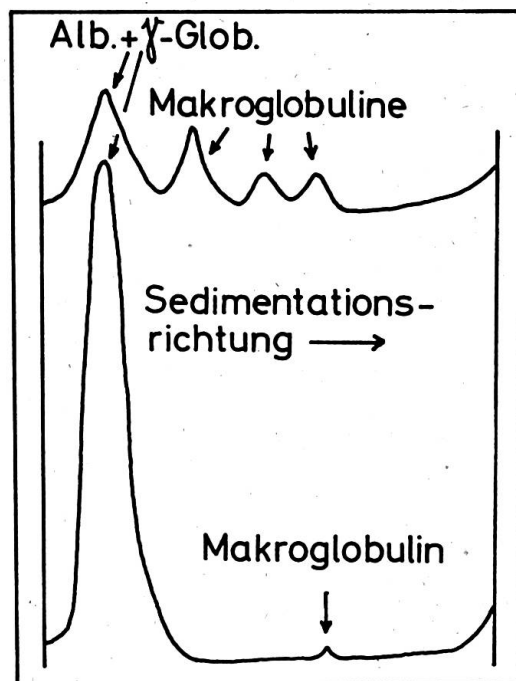


Abb. 9 Untersuchung von Blutserum mit der analytischen Ultrazentrifuge: oben: Fall VI. Boxer, weiblich, 8 J. unten: gesunder Hund.

Wir beschränken uns bei der Beschreibung des immunelektrophoretischen Bildes hauptsächlich auf die Präzipitationslinien des Gammaglobulinbereichs, da bei Paraproteinämien bestimmte Präzipitationslinien der Immunglobuline (Gammaglobuline) pathologisch verstärkt und in ihrem Verlauf verändert sind.

<sup>1</sup> Die Untersuchung wurde freundlicherweise von PD Dr. P. von Tavel am Theodor-Kocher-Institut der Universität Bern durchgeführt (Gerät: Spinco).

<sup>2</sup> Das Antiserum wurde uns freundlicherweise von Herrn Prof. Dr. H. Fey, Vet.-Bakt. Institut der Universität Bern zur Verfügung gestellt.

Befunde: *Immunelektrophorese* des Serums eines *gesunden* Hundes (Abb.10)

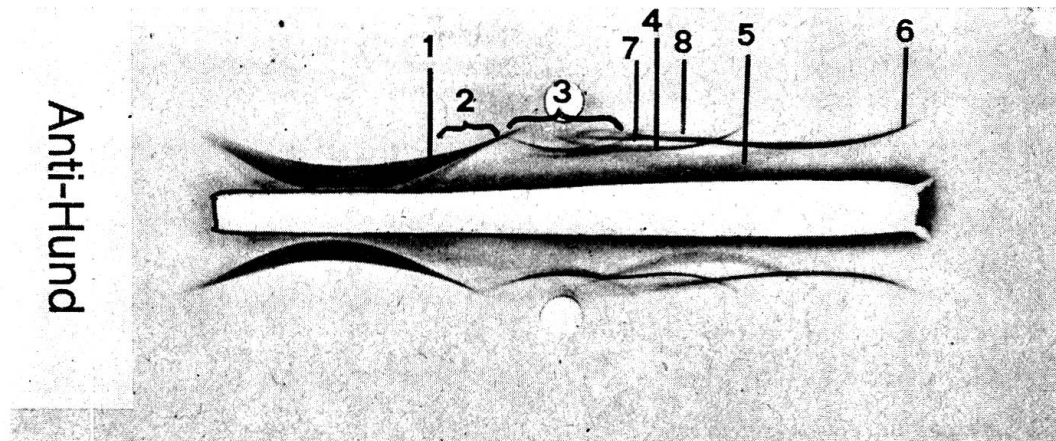


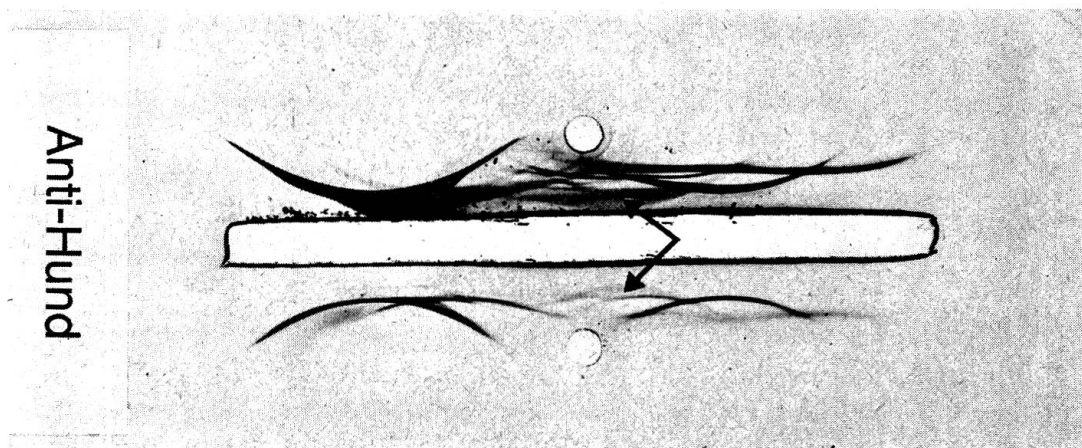
Abb. 10 Immunelektrophorese des Serums eines gesunden Hundes. 1 = Albumin; 2 =  $\alpha_1$ -Bereich; 3 =  $\alpha_2$ -Bereich; 4 = Komplement; 5 = Transferrin (?); 6 =  $\gamma$ G; 7 =  $\gamma$ A; 8 =  $\gamma$ M. oben: Serum konzentriert. unten: Serum 1:3 verdünnt.

*Immunelektrophorese* der Seren von Patient II, V und VI und des Urins von Patient V

Fall II (Abb. 11a): Die Immunglobulin-A-Präzipitationslinie ist massiv verstärkt und pathologisch verbogen. Die Immunglobulin-G-Präzipitationslinie ist abgeschwächt, die Immunglobulin-M-Präzipitationslinie überhaupt nicht sichtbar.

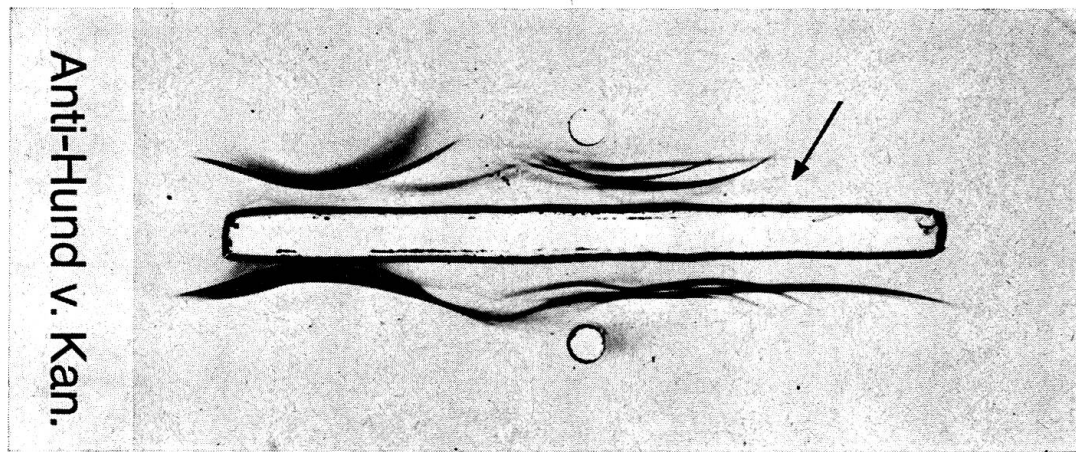
Das Serumweißbild imponiert als Immunglobulin-A-Paraproteinämie mit einem massiven M-Gradienten in der  $\beta$ -Globulin-Fraktion. Im weiteren besteht eine massive Hyperproteinämie.

Abb. 11a-11d Immunelektrophorese der Seren von Patient II, V und VI und des Urins von Patient V.



11a Serum von Patient II.  $\rightarrow$  =  $\gamma$ A-Paraproteinpräzipitationslinie. (Oben: Serum konz.; unten: Serum 1:3 verdünnt.)

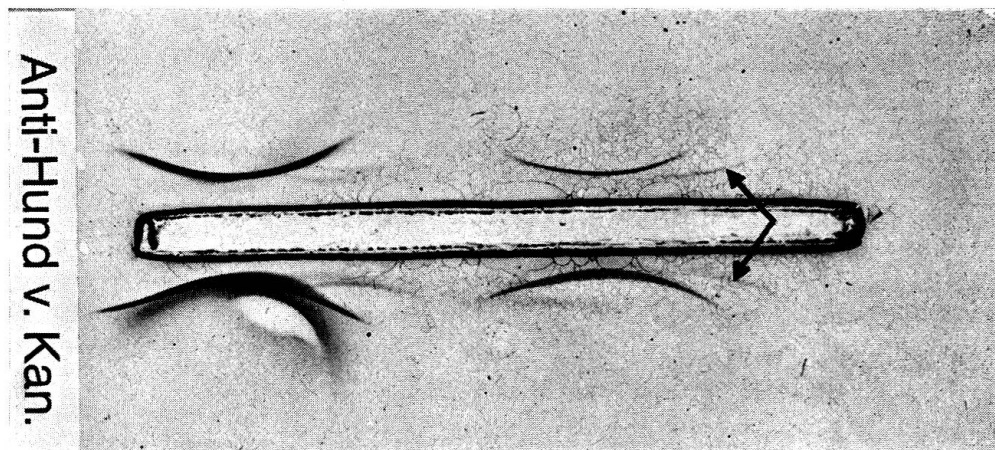
Fall V (Abb. 11b): Die Immunglobulin-A-Präzipitationslinie ist massiv verstärkt und pathologisch verbogen. Die Immunglobulin-G-Präzipitationslinie ist deutlich abgeschwächt, die Immunglobulin-M-Präzipitationslinie ebenfalls. Die Albumin- und alle übrigen Präzipitationslinien sind schwächer sichtbar als beim Normalen.



11b Serum von Patient V. → =  $\gamma$ A-Paraproteinpräzipitationslinie. (Oben: Serum konz.; unten: Serum eines gesunden Hundes, konz.)

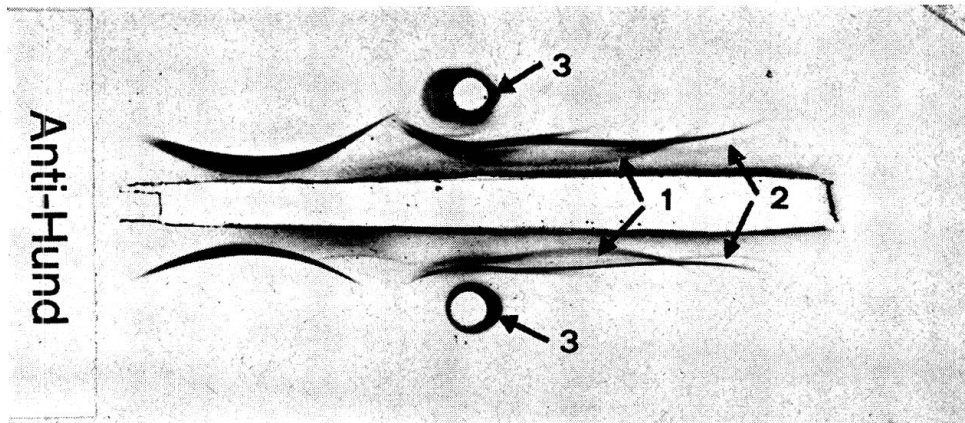
*Immunelektrophorese des Urins:*

Es fallen besonders 3 Präzipitationslinien auf: die Albumin-sowie die Transferrin(?)-Präzipitationslinie und eine Linie, die in Lage und Verlauf der  $\gamma$ A-Paraproteinlinie des Serums entspricht (Abb. 11c). Der Befund spricht für das Vorliegen einer deutlichen Paraproteinurie bei massiver banaler Proteinurie.



11c Urin von Patient V. → = Paraproteinpräzipitationslinie. (Oben: Urin nativ, dialysiert; unten: Urin 5 × konz., dialysiert.)

Fall VI (Abb. 11d): Serum gelifiziert. Die  $\gamma$ M-Präzipitationslinie ist massiv verstärkt, gegen die Antikörperrille verschoben und pathologisch verbogen. Im weiteren läßt sich ein Depotfleck von schwer diffundierbarem Material darstellen, was ebenfalls für eine  $\gamma$ M-Paraproteinämie charakteristisch ist (Makroglobulinämie). Die  $\gamma$ G-Präzipitationslinie ist leicht abgeschwächt, die  $\gamma$ A-Präzipitationslinie nicht mit Sicherheit identifizierbar. Im kathodischen Gammabereich läßt sich eine Zusatzlinie darstellen, die wir als Bence-Jones-Paraprotein interpretieren (leichte Ketten der Immunglobuline). Das Serumeiweißbild imponiert als Immunglobulin-M-Paraproteinämie (Makroglobulinämie) mit zusätzlicher Bence-Jones-Paraproteinämie.



11d Serum von Patient VI. 1 =  $\gamma$ M-Paraproteinpräzipitationslinie; 2 = «Bence-Jones»-Paraproteinpräzipitationslinie; 3 = Depotfleck. (Oben: Serum konz.; unten: Serum 1:3 verdünnt.)

#### 4. Diskussion

##### a) Klinische Symptome und Verlauf

Der *Beginn* der Krankheit ist in den meisten Fällen uncharakteristisch. Stehen nicht von Anfang an Symptome von seiten des Skelettsystems im Vordergrund (wie dies bei Patient I, im Unvermögen zu stehen, oder bei Fall III in Form eines schmerzhaften Knochentumors der Fall war), oder kann die Diagnose nicht schon auf Grund einer Röntgenaufnahme gestellt werden, so weisen keine pathognostischen klinischen Erscheinungen auf eine Paraproteinämie hin. Der Besitzer berichtet, daß sein Hund an Temperament abgenommen habe und leicht ermüdbar sei, daß er Verdauungsstörungen aufweise und rapide zerfalle.

Über die *Dauer* des Leidens sind wir schlecht informiert. Beim Menschen rechnet man mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung nach Auftreten der ersten Symptome von 1–2 Jahren; es ist aber auch ein Fall bekannt, wo der Patient 12 Jahre lang beschwerdefrei war [69]. Die Angaben beim Hund beziehen sich in der Regel auf die letzten 3–6 Monate. Bei unserem Patientengut liegen die Verhältnisse ähnlich, nur 1mal war der Krankheitsverlauf ein stürmischer (Patient II).

*Lymphknotenschwellungen* kommen eher selten vor, da vorwiegend das RES des Knochenmarks, der Milz oder der Leber Sitz oder Ausgangspunkt der Plasmazellwucherung sind. Die *Milz* ist bei den generalisierten Neoplasien denn auch stets stark vergrößert. Beim extramedullären Plasmozytom ist meist nur ein Lymphknoten, und zwar der primär befallene, vergrößert. Eine allgemeine Lymphknotenschwellung soll eine Rarität sein und wird von verschiedenen Forschern als echte Neoplasie angezweifelt [13].

In der veterinär-medizinischen Literatur wird immer wieder darauf hingewiesen, daß nur *ältere* Tiere erkranken. Bei der Mehrzahl der bis jetzt beobachteten Fälle waren die Patienten über 6 Jahre alt. Auch beim Menschen

ist das Plasmozytom eine Erkrankung des höheren Alters; zwei Drittel aller Fälle treten im 6. und 7. Dezennium auf, und Erkrankungen bei jungen Personen werden als große Seltenheit angesehen [32, 41]. Es scheint uns deshalb besonders erwähnenswert, daß bei 2 unserer 6 Patienten die Krankheit in der Jugend auftrat: die Dogge III war 1 Jahr, die Spaniel-Hündin II 2½ Jahre alt. Ähnlich liegen die Verhältnisse bezüglich der *Geschlechtsdisposition*. Beim Menschen wird vornehmlich das *männliche* Geschlecht betroffen. Was den Hund betrifft, ist es vorsichtig, keine voreiligen Schlüsse zu ziehen: unsere Patienten waren allesamt Hündinnen und von den 15 Fällen aus der Literatur nur deren 6 Rüden.

Über eine eventuell vorhandene *Rassendisposition* darf auf Grund eines so kleinen Krankengutes nichts ausgesagt werden. Erwähnenswert erscheint höchstens – was auch für andere Formen von Retikulosen und Leukosen gilt –, daß *großwüchsige Rassen* eher erkranken als kleine. Wenn wir von der sicher berechtigten Voraussetzung ausgehen, daß mehr kleine als große Hunde gehalten und unter diesen die kleinen eher dem Tierarzt zugeführt werden, so ist die Rassen- bzw. Größendisposition offensichtlich. Unter den 17 in der Literatur erwähnten Plasmozytomfällen fanden sich allein 5 deutsche Schäferhunde, 1 Dobermann, 2 Airedaleterriers und 1 Irish Setter. Von unseren 6 Patienten gehören zu den großen Rassen 2 Doggen, 1 Berner Sennenhund und 1 Boxer.

Ein unspezifisches, aber häufiges Symptom ist vermehrter *Durst*, und ein verdächtiges Zeichen sind *Blutungen* aus Zahnfleisch, Nasenhöhle, Darm (überiechender schwarzer Stuhl) oder ins Auge. Fieber, wie es bei allen generalisierten neoplastischen Wucherungen beobachtet wird, kann vorkommen.

Der Durst läßt sich mit der bestehenden Hyposthenurie zufolge Niereninsuffizienz bei erhöhten Harnstoffwerten erklären. Man spricht von der Myelomniere. In der Regel liegt dann eine diffuse oder herdförmige Infiltration des Nierenparenchyms mit Plasmazellen vor und eine Verdrängung der Glomerula oder eine Verstopfung der Harnkanälchen mit Eiweißmassen oder Eiweißkristallen [40, 53]. Wir haben in 5 unserer 6 Fälle in den Nieren Plasmazellherde gefunden, die vorwiegend im Niereninterstitium lokalisiert waren. Eine chronisch interstitielle Nephritis fehlte nur im Fall II. Es ist uns aber aufgefallen, daß bei allen Patienten die mehr oder weniger starke Proteinurie zu dunkel gefärbten, kompakten Eiweißmassen in den Tubuli geführt hat. Amyloid hingegen fand sich lediglich in den Gefäßen der Milz von Patient VI.

Die heutige Auffassung über die Pathogenese der Myelomniere ist die, daß die Niereninsuffizienz Folge einer verminderten renalen Durchblutung und Glomerulumfiltration sei. Außerdem ist bekannt, daß es bei chronischen Paraproteinämien zu einer Steigerung der Permeabilität von Kapillar- und Arteriolenwänden und damit zur Durchlässigkeit der Glomerula für Eiweißkörper kommt [69].

Bei denjenigen unserer Patienten, bei denen Harnuntersuchungen vorgenommen wurden, konnte eine *Proteinurie* nachgewiesen werden. Alle 6

hatten vermehrt Durst, der Rest-N oder Harnstoff war bei allen Patienten mäßig oder stark erhöht. *Bence-Jones*-Eiweißkörper (das heißt mit der Wärmepräzipitation nachweisbare Mikro-Paraproteine, die wegen ihres geringen Molekulargewichtes von etwa 45 000 nierengängig sind) fanden sich nur 1mal, und zwar bei Patient VI. Beim Menschen soll bei etwa einem Viertel aller Fälle von Plasmozytom die *Bence-Jones*-Reaktion im Urin positiv ausfallen. Beim Hund ist sie – wie wir aus der Literatur ersehen und wie unsere Fälle bestätigen – fast stets negativ. Die Ausfällung trat bei 55 °C auf; der Niederschlag löste sich aber – wie dies früher als Beweis für das Vorliegen von BJE gefordert wurde – beim Weitererhitzen nicht mehr auf. Man weiß allerdings heute, dank immunoelektrophoretischen Untersuchungen, daß auch dergestalt reagierende Proteine als BJE angesprochen werden dürfen [46, 48, 49].

Nur bei 2 unserer 6 Patienten war das *Skelett* in den Krankheitsprozeß miteinbezogen: bei der Dogge III handelte es sich um einen solitären ossalen Plasmazellentumor, beim Sealyham I fanden sich ausgedehnte Zerstörungen der meisten Knochen, und zwar in Form von sogenannten «Schrotschußlöchern». Ob das Skelett bei den übrigen 4 völlig intakt war, möchten wir nicht mit Sicherheit behaupten – soweit Röntgenaufnahmen vorliegen, war nichts Außergewöhnliches zu sehen –, denn vom Menschen her ist bekannt [69], daß zuweilen eine auffällige Schmerzlosigkeit auch bei massiver Zerstörung von Knochen besteht oder daß eine vorbestehende Knochennekrose erst nach einem Unfall klinisch manifest wird [62]. Unsere Dogge III hat beträchtliche Schmerzen gehabt, hingegen soll die Sealyham-Hündin I, die zahlreiche Frakturen und ein völlig «durchlöchertes» Skelett aufwies, beim Strecken durch den Chiropraktor niemals einen Schmerzenslaut von sich gegeben haben.

Die Mitbeteiligung des Skelettes gehört beim menschlichen Plasmozytom fast zur Regel: bei 94% aller untersuchten Patienten sollen die Knochen miterkrankt sein, wie aus einer Statistik über 310 Fälle hervorgeht [41]. 74% der Kranken sollen über Beschwerden seitens der Bewegungsorgane klagen [43]. Dabei handelt es sich um eine Kombination von schwerer Osteoporose und tumorbedingter Osteolyse. Die für das Plasmozytom typischen schrotschußähnlichen osteolytischen Herde allein finden sich nur bei einem Viertel der Befallenen. Daß die starke Neigung zu Osteoporose mit dem blastomatösen Geschehen im Markraum in Beziehung sein muß, hat Markoff [31] schon 1942 in seiner Arbeit «myelogene Osteopathien» festgestellt. Es wäre sicher naheliegend, die vielfach beobachtete Osteoporose mit der durch einen hohen Serum-Eiweiß-Spiegel bedingten Kalzium-Mobilisierung in Zusammenhang zu bringen [33]. Auch die anhaltende schwere Proteinurie könnte – sofern Kalzium an die ausgeschiedenen Eiweißkörper gebunden ist – zu einer allgemeinen Kalziumverarmung des Skelettes führen. Auf alle Fälle sind zahlreiche Krankengeschichten bekannt, in denen lange vor der klinischen Manifestation der neoplastischen Erkrankung eine schwere Osteoporose bestand [55].

Im veterinär-medizinischen Schrifttum sind diese Verhältnisse nicht untersucht. Erwähnung finden nur Prozesse, wo deutliche Osteolysen oder Tumorbildung der Knochen im Vordergrund des Krankheitsbildes stehen. Unter den 17 bis jetzt beim Hund beobachteten Plasmozytomfällen litten die Hälfte an ossaler Mitbeteiligung. Das ist ein großer Prozentsatz und dürfte vermutlich nicht den tatsächlichen Verhältnissen



entsprechen: nur auf das Knochenmark oder RES beschränkte Prozesse wurden womöglich gar nicht erkannt [8] und bei Mitbeteiligung des Skelettes (Schmerz, Tumorbildung, Spontanfrakturen) die Diagnose am ehesten vom Pathologen gestellt.

Einer unserer Patienten (Spaniel II) wies zahlreiche *Hautmetastasen* auf. Es waren multiple, speziell in der Inguinalgegend und an den Schenkelinnenflächen gelegene flache, etwa erbsengroße, derbe, unschmerzhaft Neubildungen, über denen die Behaarung sehr spärlich war.

Sehr wahrscheinlich handelt es sich dabei um eine große Rarität. In der Literatur finden wir sie nicht beschrieben. Auch Loppnow und Niemand, die 1959 eine umfangreiche Kasuistik über Retothelsarkome der Haut bei Hunden aufführen [30], erwähnen keine Haut-Plasmozytome. Unseres Wissens wurden sie nur von Pedini und Romanelli beim Kalb beobachtet. Sie sollen auch beim Menschen selten vorkommen und als Primärtumoren – im Gegensatz zu anderen Hautretikulosen [26] – überhaupt nicht auftreten. Sie sind als Metastasen eines im Knochen oder den lymphatischen Organen gelegenen Primärtumors aufzufassen [60]. Die Haut kann beim Plasmozytom aber anscheinend auch anderweitig mitbeteiligt sein: Erythrodermien, Paramyloid-Ablagerungen oder Ekzeme (als Ausdruck allergischer Reaktion auf Paraproteine?) sind beschrieben [65].

#### b) *Morphologische Befunde: Blutstatus, Markzytologie*

In seltenen Fällen gibt der *Blutstatus* allein schon Hinweise auf das Vorliegen eines Plasmozytoms. Terminal allerdings soll (wenigstens beim Menschen) jedes Plasmozytom Tumorzellen ins periphere Blut ausschwemmen [24]. Nur einer unserer Patienten zeigte vermehrt Plasmazellen im strömenden Blut, nämlich die Spaniel-Hündin II, 12%. Das Tier befand sich in sehr schlechtem Allgemeinzustand. Ob es sich hier um diesen terminalen Übergang in eine leukämische Form handelt oder nur um eine massive Ausschwemmung von Tumorzellen, können wir nicht beurteilen, da ja nur 1mal Blut untersucht wurde. Bei den übrigen 5 Hunden fanden sich auch mittels Leukozytenanreicherungsverfahren [23] keine Sarkomzellen in der Peripherie.

In der Regel besteht eine mittelgradige Anämie und manchmal auch eine Tendenz zu Leukopenie, Ausdruck der Verdrängung von Erythro- und Leukopoese im Mark. In vielen Fällen führen die Paraproteine zu übermäßiger intravasaler Agglomeration von Erythrozyten (Boxer VI), wodurch die Herstellung gleichmäßiger und dünner Ausstriche erschwert wird. Das gefärbte Präparat weist Erythrozyten in Haufen oder Rollen auf, und diese Klumpen sind fast stets von einem blauen Rand umgeben. Denn das ausgefällte Plasmaeiweiß färbt sich leicht bläulich an und erscheint dann im Ausstrich wie Milchglas («paraproteinämischer Film»).

In der Regel haben wir für die *zytologische* Untersuchung *Markmaterial* aus dem Sternum gewonnen. Die Knochenmarkpunktion erfolgte stets am mit Palfium und Combelen sedierten Patienten in Rückenlage, und zwar

am 2. oder 3. Brustbeinsegment. (Kanülen nach Klima-Rosegger, Durchmesser 1,3–1,6 mm). Wir haben bewußt auf das Aufstellen von Myelogrammen verzichtet, weil unserer Meinung nach das Auszählen von Zellen im Mark nur dann einen Sinn hat, wenn wiederholt punktiert wird und der Verlauf (Tendenz zur Verschlechterung oder Remission) unter Umständen aus der qualitativen *und* quantitativen Veränderung der Markzusammensetzung abgelesen werden kann.

Wenn wir unsere Fälle vergleichend-zytologisch betrachten, stellen wir fest, daß der Typ der wuchernden Plasmazelle außerordentlich variiert. Das gilt nicht nur für die einzelnen Fälle untereinander, sondern auch innerhalb einer Zellpopulation. Trotz allem ist die Diagnose Plasmozytom meist leicht zu stellen, da auch anaplastischen Tumorzellen noch immer gewisse morphologisch typische Merkmale der Plasmazelle eigen sind.

Beim Fall I war das zytologische Bild uniform. Alle Zellen waren typische, reife Plasmazellen mit exzentrischem Radspeichenkern und kornblumenblauem Plasma. Beim Boxer VI war das Punktat übersät von ungleich großen, in ihrer Struktur aber völlig übereinstimmenden flammenden Plasmazellen (Abb. 7). (Offenbar tritt der Gehalt an Ribonukleinsäure, auf den ja die Plasmabasophilie zurückgeführt wird, bei den flammenden Plasmazellen zurück. Genaueres über diese Erscheinung ist aber nicht bekannt.)

Eine Ausnahme machte der Fall II, bei dem das zytologische Bild beherrscht war von jungen, blastenähnlichen Zellen und wo sich massenhaft Riesenformen mit 1–17 Kernen fanden (Abb. 4a–4d).

Es sind immer wieder Versuche unternommen worden, eine Korrelation zwischen der Morphologie der Plasmazellen, der Art des von ihnen synthetisierten Eiweißes und dem klinischen Verlauf zu finden [4, 16, 41, 69, 67]. Es wurde dabei festgestellt, daß reifzellige Plasmozytome eher dem  $\gamma$ -Typ angehören, also langsam wandernde Proteine produzieren, und einen protrahierten Verlauf haben, während unreife Formen vor allem  $\alpha_2$ -Plasmozytome sind, die schnell wandernde Eiweißkörper produzieren und einen rapiden Krankheitsverlauf nehmen. Eine gewisse Anlehnung an die, allerdings oft durchbrochene, Gesetzmäßigkeit läßt sich in unserem kleinen Krankengut auch erkennen (Tabelle 4).

### c) Serumeiweißverhältnisse

Bei 4 von unseren 6 Patienten wurde das *Gesamteiweiß* (T. E.) im Serum bestimmt und eine *Papierelektrophorese* gemacht. Bei 3 von diesen wurde zusätzlich das Serumeiweiß und bei 2 der Harn mittels *Immunelektrophorese* untersucht, bei einem eine *Ultrazentrifugation* des Serums vorgenommen und bei allen die *Blutkörperchensenkungsreaktion* gemessen. Dabei zeigte sich, daß bei Patient II, V und VI mit Gesamteiweißwerten von 9,1 bzw. 14 bzw. 10,1 g% Serumproteinwerte erreicht waren, wie wir sie kaum je bei chronischen Infektionskrankheiten beobachten. Die Senkungsreaktion war

in diesen Fällen auch maximal beschleunigt. Beim Sealyham I lagen die Serumeiweißwerte innerhalb der Norm.

Tabelle 4 Korrelation zwischen Verlaufsform, Morphologie und Art der Paraproteine

Patient	Symptome und Verlauf	Zytologie	Papierelektrophorese
I Sealyham	chronisch (Monate)	reife Plasmazellen	o. B. (vorgängige Prednisolonbehandlung)
II Spaniel	rapider Verlauf	unreife, zum Teil anaplastische Zellen. Riesenformen	M-Gradient im $\beta_1 + \beta_2$ -Bereich (66,4% des T. E.)
V Dogge	subakuter Verlauf	vorwiegend reife Plasmazellen	M-Gradient im $\beta_3$ -Bereich (56% des T. E.)
VI Boxer	chronischer Verlauf	flammende Plasmazellen (reif)	M-Gradient im $\gamma$ -Bereich (56,8% des T. E.)

Ob der hohe Blut-Kalzium-Spiegel von 14,9 mg% beim Patienten V mit dem hohen Gesamteiweiß im Serum zusammenhängt, ist nicht sicher. Ein knochenstruierender Prozeß liegt hier nicht vor.

Kalzium ist im Blut zum größten Teil komplex an Eiweiß gebunden und nur zu einem kleinen Prozentsatz ionisiert. Diese Bindung des Kalziums an Eiweiß ist eine Gleichgewichtsreaktion, das heißt soll außer von der Gesamtkonzentration des Kalziums auch vom Eiweißgehalt des Blutplasmas abhängen [28]. Bei Hyperproteinämien findet sich auf jeden Fall oft eine Hyperkalzämie [33]. Diese Beobachtung wurde auch für den Hund bestätigt [36].

Die teilweise hochgradige Verkalkung der Nierenrinden- und -markschicht und die metastatischen Verkalkungsherde im Myokard beim Patienten V dürfte ursächlich auf die Hyperkalzämie zurückgeführt werden, und es fragt sich, ob nicht die beim Menschen beschriebene schwere Osteoporose mit der Kalzium-Mobilisierung und dem Kalziumverlust durch die Nieren ihre pathogenetische Erklärung findet.

Wir wissen heute, daß die Serum-Globuline in den Plasmazellen gebildet werden [3, 64, 69] und daß zwischen der Zahl der Plasmazellen im RES und der Höhe des Globulinspiegels eine Korrelation besteht. Eine Vermehrung des Totaleiweißes ist demnach besonders bei chronischen Infekten und natürlich beim Plasmozytom zu erwarten. In der Regel ist das der Fall. Es ist aber bekannt, daß in seltenen Fällen trotz großer Ausdehnung der Plasmazellenwucherung keine Paraproteinämien und Paraproteinurien auftreten [14, 25, 59], eine Erscheinung, für die bis heute keine allgemeingültige Erklärung gefunden werden konnte. Andererseits wieder sind Paraproteinämien beobachtet worden, denen ausschließlich eine Vermehrung der mikromolekularen, sogenannten Bence-Jones-Eiweißkörper, zugrunde liegen. Bence-Jones-Eiweiße aber können das intakte Glomerulum passieren, also regelrecht abfiltriert werden, so daß es auch nicht zu einer Hyperprotein-

ämie kommt. Bei unserem Patienten I mit normalem Gesamteiweiß im Serum ergab die Papierelektrophorese keine Anhaltspunkte für das Vorliegen einer Paraproteinose. Vermutlich hängt hier der normale Blutspiegel mit der über Monate sich hinziehenden Prednisolon-Behandlung zusammen.

Wir verweisen in diesem Zusammenhang auf den von Forster und Moeschlin [13] publizierten Fall eines extramedullären Plasmozytoms, bei dem vor der Behandlung die typische hohe, schmale  $\gamma$ -Globulin-Zacke nachgewiesen werden konnte. Im Laufe einer 6 Wochen dauernden Behandlung mit Prednisolon und ACTH verbreiterte sie sich und normalisierte sich zugunsten der  $\beta$ -Fraktion.

Bei den Patienten II, V und VI lagen hingegen eindeutige Paraproteinämien mit Hyperproteinämie und maximaler *Senkungsbeschleunigung* vor.

Die Senkungsgeschwindigkeit hängt ja bekanntlich in erster Linie von den die Agglomeration der Erythrozyten beeinflussenden plasmatischen Ballungsfaktoren ab, deren wichtigster das Fibrinogen ist [69]. Im Falle des Plasmozytoms kommt die immer schon zu Beginn der Reaktion stark beschleunigte Senkungsreaktion durch die sehr ballungsaktiven Paraproteine selbst zustande [52, 69]. Die frühzeitige, teilweise schon intravasal stattfindende Agglomeration der roten Blutzellen verunmöglicht es oft, verwertbare Ausstriche anzufertigen. Im gefärbten Präparat erscheinen die denaturierten Eiweiße dann – wie schon erwähnt – als bläulich tingierter Film; um die Erythrozyten herum bildet sich – in fast allen unseren Fällen sehr deutlich – ein blauer Hof, ein Phänomen, das sich auch histologisch in manchen Fällen beobachten läßt.

Einen Hinweis auf das Vorliegen einer Paraproteinämie gibt auch die von Waldenström ausgearbeitete, sehr einfache *Sia-Probe* [29], die bei unseren Patienten positiv ausfiel.

Verdächtiges Serum wird zu gleichen Teilen gut mit aqua dest. gemischt. Eine Dysproteinämie führt nur zu einer hauchartigen Trübung des Gemisches, während Paraproteine eine massive Flockung auslösen.

Die beim Menschen bekannten drei Immunglobulinklassen  $\gamma G$ ,  $\gamma A$ ,  $\gamma M$  (das kürzlich entdeckte; vierte Immunglobulin  $\gamma D$  ist beim Menschen nur in Spuren nachweisbar) scheinen auch beim Hunde aufzutreten, denn in der Immunelektrophorese treten im Gammaglobulinbereich drei Präzipitationslinien auf, welche in Lage und Verlauf mit denen des Menschen identisch sind. Wir bezeichnen daher die drei Immunglobuline des Hundes entsprechend den menschlichen auch mit  $\gamma G$ ,  $\gamma A$ ,  $\gamma M$ .

Die Immunglobulinklassen ihrerseits bestehen aus einer mannigfaltigen Population von Antikörpern mit den verschiedensten Spezifitäten (sogenannte Clone). Bei an Plasmozytom oder Makroglobulinämie Waldenström erkrankten Menschen treten im Serum massive Vermehrungen von einzelnen, monoklonalen Immunglobulinen auf, die sich in der Papier- oder Acetatfolien-Elektrophorese durch das Erscheinen von schmalbasigen Spitzen (sogenannten M-Gradienten) manifestieren. In der Immunelektrophorese beobachtet man eine Verstärkung einer bestimmten Immunglobulinpräzipitationslinie, die zudem einen atypischen Verlauf zeigt (Verkrümmung, Ausbuchtung, Gabelung, Verdoppelung). Der Befund wird je nach betroffener Immunglobulinklasse als  $\gamma G$ -,  $\gamma A$ -,  $\gamma M$ - oder  $\gamma D$ -Paraproteinämie bezeichnet.

Man hat früher die Paraproteinosen nach dem Ort ihres Erscheinens in der Papierelektrophorese  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Paraproteinosen genannt.

Nach diesem Einteilungsprinzip liegt bei Patient II ein  $\beta 1 + 2$ -, bei Patient V ein  $\beta 3$ - und bei Patient VI ein  $\gamma$ -Plasmozytom vor.

Diese eher klinische Einteilung nach dem Ort des Erscheinens in der Papierelektrophorese ist jetzt aufgegeben worden, nachdem man immunoelektrophoretische Differenzierungsmöglichkeiten zur Verfügung hat. Mit der Immunelektrophorese hat nämlich gezeigt werden können, daß alle Paraproteine – auch wenn sie schneller als die physiologischen  $\gamma$ -Globuline wandern und nach Ablauf der festgesetzten Wanderungszeit im  $\beta$ - oder sogar  $\alpha$ -Bereich stehen – heute nach immunologischen Gesichtspunkten klassifiziert und wie die physiologischen Immunglobuline in  $\gamma A$ -,  $\gamma G$ -,  $\gamma D$ - und  $\gamma M$ -Globuline unterteilt werden können.

Die drei mittels Immunelektrophorese untersuchten Seren unserer Patienten erwiesen sich als  $2\gamma A$ - und  $1\gamma M$ -Paraproteinämien, was – verglichen mit den Befunden beim Menschen – etwas Außergewöhnliches darstellt: Plasmozytome sind beim Menschen fast stets  $\gamma G$ -Paraproteinosen, während über  $\gamma M$ -Plasmozytome nur ganz vereinzelt Mitteilungen vorliegen [66].

Alle Patienten, deren Harn untersucht wurde, wiesen eine Proteinurie auf; hingegen konnten Bence-Jones-Eiweißkörper nur beim Boxer VI gefunden werden. In der Immunelektrophorese des Serums VI erkennt man neben der Präzipitationslinie der  $\gamma M$ -Eiweiße noch eine feine, aber deutliche Linie, die dem Bence-Jones-Eiweiß zuzuordnen ist. Dieser Befund macht deutlich, daß die mikromolekularen Eiweißkörper eine Fraktion sind, die unabhängig von anderen Paraproteinen gebildet werden und auch die intakte Niere passieren können.

#### d) Blutungsneigung und Gerinnungsbestimmungen<sup>1</sup>

Bei 3 von 4 Patienten mit generalisierter Plasmazellenretikulose bestand eine ausgesprochene *Blutungsneigung*. Beim einen war Bluten aus der Nase und dem Zahnfleisch, beim anderen aus dem Darm schon vom Besitzer beobachtet worden. Beim Patienten II führte eine profuse Blutung aus einer Probeexzisionswunde sogar zum Tode. Beim Boxer VI beobachteten wir schon bei der Einlieferung eine Blutung in die linke vordere Augenkammer. Bei der genauen Inspektion fand man zusätzlich Glaskörper- und Retinablutungen. Auffällig war bei allen 3 Hunden, daß es nach Venenpunktionen für die Blutentnahme lange nachblutete (verlängerte Blutungszeit).

Von Nasen- und Magen-Darm-Blutungen ist auch in anderen Veröffentlichungen die Rede [17, 22, 27, 53, 69], von Blutungen im Bereiche des Bulbus im Zusammenhang mit einer Paraproteinämie ist unseres Wissens beim Hund bislang noch nicht berichtet worden.

Sehstörungen und Blutungen in allen möglichen Teilen des Auges sind bei

<sup>1</sup> Die Gerinnungsbestimmungen wurden für uns in verdankenswerter Weise vom Personal des Gerinnungslabors des Kantonsspitals Zürich durchgeführt.

Paraproteinosen des Menschen nichts Außergewöhnliches; sie gehören z. B. zum typischen Bild der Makroglobulinämie Waldenström [29, 69]. Es ist deshalb vielleicht nicht von ungefähr und ganz besonders interessant, daß gerade dieser Boxer sowohl klinisch (langsamer Verlauf) als vor allem blutchemisch ( $\gamma$ M-Paraproteinämie) das Bild einer M. Waldenström aufwies. Zytologisch allerdings lag eindeutig ein Plasmozytom mit ausschließlich flammenden Plasmazellen vor.

Über die Ursache der Blutungsbereitschaft liegen zahlreiche Untersuchungsberichte vor. Sicher ist bis jetzt nur, daß sie durch Paraproteine verursacht wird – denn sie ist durch Plasmaphorese zu beeinflussen [7] – und daß die Pathogenese ganz uneinheitlicher Natur ist [1, 69].

Einerseits sollen Paraproteine mit einer Steigerung der Permeabilität von Kapillar- und Arteriolenwand einhergehen, andererseits vermutet man, daß die «abnormen» Serumeiweißkörper die Oberfläche der Thrombozyten überkleiden und sie an der Ausschüttung der gerinnungsaktiven Plättchenfaktoren hindern. Eventuell sollen die Paraproteine mit Gerinnungsfaktoren, zum Beispiel dem Fibrinogen, Komplexe eingehen, die weniger aktiv sind als die anderen Faktoren.

Daß für das Zustandekommen einer Blutungsbereitschaft verschiedene Mechanismen in Frage kommen, geht schon aus den Resultaten gerinnungsphysiologischer Untersuchungen hervor, die wir bei den 3 mit Blutungen eingelieferten Patienten vorgenommen haben und die uneinheitlich ausgefallen sind (Tabelle 2).

Bei allen 3 Fällen fällt die Verminderung der Vitamin-K-abhängigen Faktoren II, VII und X auf, was hier mit dem schweren Leberschaden zusam-

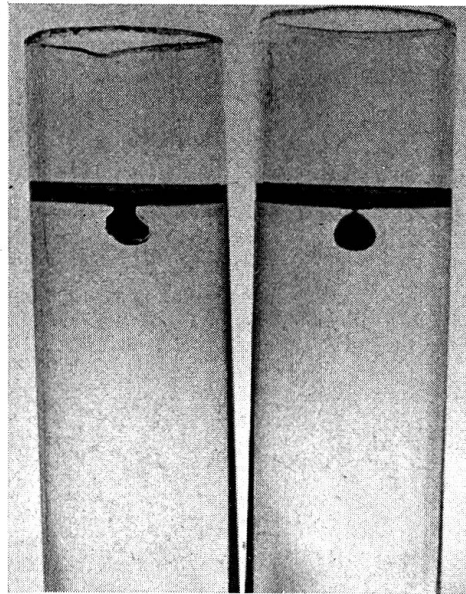


Abb. 12 Fall VI. Boxer, weiblich, 8 J. Prüfung der Gerinnselretraktion: ein großer Tropfen Vollblut wird auf Rizinusöl geblasen. Links: normale Gerinnselretraktion. (Abpressen von Serum nach etwa  $\frac{1}{2}$  Stunde.) Rechts: Ausbleibende Gerinnselretraktion (man erkennt nur undeutlich die Sedimentation der Blutzellen).

menhängen könnte. Im Falle der Dogge V und des Boxers VI ist außerdem das Fibrinogen stark vermindert, was ebenfalls für eine fortgeschrittene Leberschädigung spricht. Vermutlich sind Pyroglobuline (Eiweißkörper, die bei Erwärmung über die physiologische Körpertemperatur flockig ausfallen und die bei Paraproteinosen häufig beobachtet werden) verantwortlich für den flockigen Niederschlag bei der Nisslschen Hitzefällung. Einheitlich war bei allen 3 Fällen nur die pathologisch verzögerte bzw. ausfallende Blutkuchenretraktion, die nicht unbedingt auf einen Mangel an Thrombozyten, sondern auf ein funktionelles Versagen der Blutplättchen schließen läßt. Dieser Befund würde die Vermutung rechtfertigen, daß die Thrombozyten – an der Oberfläche umlagert durch die pathologischen Eiweißkörper – nicht mehr imstande sind, genügende Mengen des für die Gerinnung notwendigen Plättchenfaktors 3 abzugeben (Abb. 12).

### Zusammenfassung

Es wird über 6 Fälle von Plasmozytom bzw. Plasmazellenretikulose beim Hund berichtet. Außer einem Blutstatus, der Senkungsreaktion, der Bestimmung des Gesamteiweißes im Serum und einer Knochenmarkpunktion werden das Serum und bei 2 Patienten auch der Urin papierelektrophoretisch, immunoelektrophoretisch und 1 Serum mittels Ultrazentrifugation untersucht. Bei 3 Tieren mit Blutungsneigung wurden Gerinnungsstaten gemacht.

An Besonderheiten, die im Zusammenhang mit dem Plasmozytom beim Hund bis jetzt im veterinär-medizinischen Schrifttum fehlen, sind zu nennen: 1 Fall mit multiplen Hautmetastasen des Plasmozytoms und extremer Riesenzellbildung und bei einem zweiten eine  $\gamma$ M-Makroglobulinämie mit Erblindung zufolge Bulbus- und Retinablutungen.

### Résumé

Les auteurs rapportent sur 6 cas de plasmocytome, respectivement de réticulose de plasmocytes chez le chien. En plus de la formule hématologique, de la vitesse de sédimentation, de la détermination de l'albumine totale du sérum et de la ponction de la moelle osseuse, les auteurs ont examiné le sérum par électrophorèse sur papier (chez 2 patients également l'urine), par immun-électrophorèse, enfin un sérum par ultracentrifugation. Pour trois animaux enclins à une hémorragie on a procédé à des essais de coagulation.

Comme particularités en relation avec le plasmocytome du chien qui ne sont pas mentionnées dans la littérature de médecine vétérinaire, il y a lieu de signaler: 1 cas avec de multiples métastases cutanées du plasmocytome et formation extrême de cellules géantes et 1 autre cas d'une macroglobulinémie avec cécité consécutive à des hémorragies du bulbe rachidien et de la rétine.

### Riassunto

Sono descritti 6 casi di plasmacitoma, rispettivamente di reticolosi delle cellule del plasma nel cane. Oltre allo status sanguigno, alla sedimentazione, alla determinazione delle proteine nel siero ed a una punzione del midollo osseo, vennero esaminati il siero, e in due pazienti l'urina, con il metodo della elettroforesi su carta, dell'immunolettroforesi, ed un siero con l'ultracentrifugazione. In tre animali con tendenza all'emofilia venne determinato anche lo status della coagulazione.

Le particolarità, che in relazione al plasmocitoma nel cane mancano nella letteratura veterinaria, sono: un caso di metastasi cutanea multipla del plasmocitoma con formazione estrema di macrocellule, ed un secondo caso con una H-macroglobulinemia con cecità per emorragia nel bulbo e nella retina.

### Summary

6 cases of plasmocytome, or plasmacell reticulosis, in the dog are described. Besides a blood status, the sedimentation reaction, the total protein in the serum and a marrow puncture, the serum was examined – and in two cases the urine also – by means of paper-electrophoresis and immune-electrophoresis, and one serum also by means of ultra-centrifugation. In 3 animals with a tendency to haemorrhage coagulation status were made.

Special features in connection with the plasmocytome in the dog which have not yet appeared in veterinary medical literature should be mentioned: one case with multiple skin metastases of the plasmocytome and extreme giant cell formation, and in a second case an M-macroglobulinemia with blindness resulting from bulbus and retina haemorrhages.

### Literatur

- [1] Achenbach W.: Über die hämorrhagische Diathese bei Paraproteinämie. Schweiz. med. Wschr. 90, 149 (1960). – [2] Bloom F.: Intramedullary plasma cell myeloma occurring spontaneously in a dog. Cancer Res., 6, 718 (1946). – [3] Braunsteiner H.: Physiologie und Physiopathologie der weißen Blutzellen. G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1959. – [4] Brücher H. und Meiser J.: Ein Fall von Riesenzellenplasmocytom. Schweiz. med. Wschr. 95, 1426 (1965). – [5] Brücher H.: Über Riesenzellen bei Retikulosen und Retothelsarkomen. Dtsch. Arch. klin. Med. 203, 21 (1956). – [6] Brücher H. und Weicker H.: Ein Fall von lymphatischer plasmazellulärer Retikulose. Ärztl. Wschr. 10, 283 (1955). – [7] Conway N. und Walker J. M.: Treatment of macroglobulinemia. Brit. med. J. 1962, 1296. – [8] Cordy R.: Plasma cell myeloma in a dog. Cornell Vet. 47, 498 (1957). – [9] Deutsch E.: Therapeutische Fibrinolyse. Verh. 10. Kongr. europ. Ges. Hämatol., Straßburg 1965. Acta haemat. 36, 89 (1966). – [10] Di Guglielmo R.: Traitement du plasmocytome et de la macroglobulinémie. Schweiz. med. Wschr. 90, 1189 (1960). – [11] Drieux H., Veretennikoff S. und Cesar R. J.: Observations de la radiologie et de pathologie comparées. III. Etude comparative du réticulosarcome osseux de l'homme et du chien. Histologie et radiologie. Red. Méd. Vét. 139, 523 (1963). – [12] Duker H. H.: The Physiology of Domestic Animals. VI. Edition, Comstock Publishing Co. Inc., Ithaca, N. Y. 1947. – [13] Forster G. und Moeschlin S.: Extramedulläres leukämisches Plasmocytom mit Dysproteinämie und erworbener hämolytischer Anämie. Schweiz. med. Wschr. 84, 1106 (1954). – [14] Girard M., Chabanon R., Mestrallet G., Martin Fr. und Minaire Y.: Sur un cas de myélome multiple sans dysprotidose sanguine ni urinaire. Lyon méd. 202, 491 (1959). – [15] Heilmeyer L.: Neuere Beobachtungen an Myelomakranken mit besonderer Berücksichtigung der Behandlung mit Stilbamidin und Pentamidin. Schweiz. med. Wschr. 79, 837 (1949). – [16] Hitzig W. H.: Lymphozyten und Proteine. Acta haemat. 36, 50 (1966). – [17] Holmes D. D., Brock W. E., Tennille N. B. und Rice W. R.: Myelosarcoma (Plasma Cell Type) in a Dog. JAVMA 145, 234 (1964). – [18] Holzworth J. und Meier H.: Reticulum cell myeloma in a cat. Cornell Vet. 47, 302 (1957). – [19] Jarrett W. F. H., Crighton G. W. und Dalton R. G.: Leukemia and Lymphosarkoma in Animals and Man. I. Lymphosarcoma or leukaemia in the domestic animals. Vet. Record 79, 693 (1966). – [20] Jennings A. R.: Plasma-cell myelomatosis in a dog. J. comp. Path. 59, 113 (1949). – [21] Jennings A. R.: Blood and visceral changes in canine leukaemia (Lymphadenosis). J. comp. Path. 63, 85 (1953). – [22] Kasbohm Chr., Niepage H., Hilliger H. G. und Loppnow H.: Ein Fall von plasmazellulärer Retikulose beim Hund. Z'blatt Vet. Med. 8, 1043 (1961). – [23] Kasbohm Chr. und Saar Chr.: Tumorzellen im peripheren Blut und Knochenmark beim Hund. BMTW 78, 181 (1965). – [24] Keiser G.: Tumorzellenausschwemmung bei malignen Tumoren des lymphatischen und retikulären Systems. Acta haemat. 23, 29 (1960). – [25] Klinghofer L. und von Boroviczény K. G.: Ein atypisches Plasmocytom. Schweiz. med. Wschr. 91, 1193 (1961). – [26] Klüken N. und Preu M.: Zur Histomorphologie einer Retikulose mit beson-



derer Beteiligung der Haut. Beitr. path. Anat, 112, 470 (1952). – [27] Köhler H. und Ullrich W.: Über eine Paraproteinose mit Plasmocytose bei einem Hund. Schweiz. Z. Path. Bakt. 25, 204 (1962). – [28] Leuthardt F.: Lehrbuch der Physiologischen Chemie. 12. Auflage Walter de Gruyter und Co., Berlin 1955. – [29] Loomis L.M.: Multiple myeloma in a dog. J. Path. Bact. 83, 578 (1962). – [30] Loppnow H. und Niemand H.G.: Zur formalen Genese der Retothelsarkomatose der Haut bei Hunden (zugleich Kasuistik der Retothelsarkome bei Haussäugetieren). Z'blatt Vet. Med. 6, 393 (1959). – [31] Markoff N.: Myelogene Osteopathien. Erg. inn. Med. 61, 132 (1942). – [32] Marti H.R.: Die Paraproteinaemien. Schweiz. med. Wschr. 95, 381 (1965). – [33] Martin N.H. und Seulthorpe H.: The non-protein constituents of the plasma in myelomatosis. J. clin. Path. 11, 330 (1958). – [34] McClelland: Myelocytoma in a dog. JAVMA 46, 541 (1940). – [35] Mc Grath J.T.: Neurologic examination of the dog. Lea and Febiger, Philadelphia 1956. – [36] Medway W., Weber W.T., O'Brien J.A. und Krawitz L.: Multiple myeloma in a dog. JAMA 150, 386 (1967). – [37] Meier H.: Plasma-Cell Myelomatosis in a dog. JAVMA 130, 309 (1957). – [38] Meier H.: Neoplastic diseases of the hematopoietic system in the dog. Z'blatt Vet. Med. 4, 633 (1957). – [39] Meuret G. und Beck K.: Maligne Retikulose mit Bildung mikromolekularer Paraproteine. Med. Klin. 61, 1708 (1966). – [40] Niepage H., Hilliger H.G. und Loppnow H.: Ein weiterer Fall von plasmazellulärer Retikulose mit Paraproteinose beim Hund. BMTW 76, 461 (1963). – [41] Nordenson N.G.: Myelomatosis. A clinical review of 310 cases. Acta med. scand. Suppl. 445 zu 179, 148 (1966). – [42] Ottosen H.G.: Studies on sarcoma of the skin in dogs. Nord. Vet. Med. 1, 7 (1949). – [43] Palicki R.: Das Plasmocytom in seiner Beziehung zu den Bewegungsorganen. Med. Diss. Berlin 1965. – [44] Pennock P., Jönsson L. und Olsson S.-E.: Multiple myeloma in a dog. J. small Anim. Pract. 7, 343 (1966). – [45] Phlippen R.: Bence-Jones-Protein im Harn. Triangel 6, 111 (1963). – [46] Richterich R.: Klinische Chemie. S. Karger-Verlag, Basel und New York 1965. – [47] Riva G.: Das Serum-Eiweiß-Bild. Hans Huber-Verlag, Bern und Stuttgart 1957. – [48] Riva G., Dialer K. und Hässig A.: Bence-Jones Eiweiß. Helv. med. Acta 18, 401 (1951). – [49] Rohr K.: Das menschliche Knochenmark. 3. Aufl., G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1960. – [50] Rothlin E. und Undritz E.: Analyse und Bedeutung der polyploiden Zellen im Blut, Knochenmark und in Tumoren. Arch. Klaus. 3. Aufl., G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1960. – [50] Rothlin E. und Undritz E.: Analyse und Bedeutung der polyploiden Zellen im Blut, Knochenmark und in Tumoren. Arch. Klaus-Stiftung, Vererb. Forschg. 28, 280 (1953). – [51] Ruhenstroth-Bauer G.: Mechanismus und Bedeutung der beschleunigten Erythrocytensenkung. Klin. Wschr. 44, 533 (1955). – [52] Saar Chr., Hilliger H.G. und Loppnow H.: Plasmazelluläre Retikulose mit kristallinen Paraproteinablagerungen beim Hund. Z'blatt Vet. Med. A, 10, 723 (1963). – [53] Schalm O. W.: Veterinary Hematology. 2. Auflage. Lea and Febiger, Philadelphia 1965. – [54] Schebitz H. und Weiss E.: Ein multiples ossales Plasmocytom beim Hund. BMTW 73, 201 (1960). – [55] Scheunert A. und Trautmann A.: Lehrbuch der Veterinär-Physiologie. 5. Auflage, P. Parey-Verlag, Berlin und Hamburg 1965. – [56] Schlitner M.: Die Bestimmung von Blutgerinnungsfaktoren bei gesunden und kranken Hunden. Vet.-Diss. Zürich 1964. – [57] Sedlmeier H. und Weiss E.: Morphologisch-funktionelle Untersuchungen über das Plasmocytom des Hundes. M'hefte Vet. Med. 13, 245 (1958). – [58] Siegenthaler P., Rousseauet Ch., Widgren S.: Un cas de réticuloplasmocytome plurifocal squelettique (Plasmocytome atypique). Schw. Med. Wschr. 94, 1341 (1964). – [59] Simon M.A. und Eidlow S.: Plasmocytome of Lymph Node. New Engl. J. Med. 243, 335 (1950). – [60] Spengler G.A., Bütler R., Pflugshaupt R., Lopez V. und Barandun S.:  $\gamma$ D-Paraproteinämie. Kasuistischer Beitrag anhand von zwei Beobachtungen. Schw. med. Wschr. 97, 170 (1967). – [61] Stünzi H.: Beitrag zur Pathologie des Myeloms beim Hund. M'hefte Vet. Med. 13, 78 (1958). – [62] Trautwein G.: Die Bedeutung der Plasmazellen als Antikörperbildner. Path. Vet. 1, 423 (1964). – [63] Tritsch H.: Über Geschwülste und geschwulstartige Krankheiten mit Ausgang vom retikulären Bindegewebe der Haut. Hautarzt 8, 1 (1957). – [64] Waldenström J.: Clinical Diagnosis and Biochemical Findings in Material of 296 Sera with M-type, Narrow,  $\gamma$ -Globulins. Acta med. scand. Suppl. 367, 110 (1961). – [65] Weiss E.: Morphologie und formale Genese der Neubildung der Zellen des Retothelialen Systems (RS) bei Hund und Katze. Z'blatt Vet. Med. 9, 201 (1962). – [66] Wiedermann D., Wiedermann B., Radé J., Škvařil F. und Vaerman J.P.: Über einen Fall von Immunoglobulin-D-Plasmocytom. Schw. med. Wschr. 97, 207 (1967). – [67] Wierzychula L.: Paraproteinosen. Z. ärztl. Fortbild. 55, 377 (1966). – [68] Willis R.A.: Pathology of Tumors. 2nd ed. C. V. Mosby Co., St. Louis 1953. – [69] Wuhmann F. und Märki H. H.: Dysproteinämien und Paraproteinämien. Schwabe Verlag, Basel und Stuttgart 1963.